

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA NO DIAGNÓSTICO E EVOLUÇÃO DAS LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA CAVIDADE ORAL

Trabalho submetido por
Juan Luis Ambel Barranco

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA NO DIAGNÓSTICO E EVOLUÇÃO DAS LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA CAVIDADE ORAL

Trabalho submetido por
Juan Luis Ambel Barranco
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof.ª. Doutora Irene Maria Ventura de Carvalho Ramos

junho de 2023

“Quien bien te quiere, te hará llorar.”

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Doutora Irene Ventura, por tudo o que me ensinou, pela coragem que me deu durante todos estes anos, pela força que mostrou durante as adversidades da vida e por ter plena confiança em mim.

Ao Professor Doutor Carlos Zagalo, por tudo o que aprendi com ele na faculdade e no IPO, por me ensinar a ter paixão pela patologia oral. Ao Prof. Dr. António Mano Azul e Prof. Dr. Pedro Trancoso por serem um exemplo, para mim e pela dedicação que mostraram sempre comigo. Aos Mestres Eduardo Guerreiro e Manuel Nobre, por me deixarem ficar com eles, nas primeiras consultas da faculdade, por me incentivarem a crescer e evoluir como estudante de medicina dentária. A todos os Professores que me marcaram, que acabaram por me incutir, ainda mais, o gosto pela profissão, inclusive naquelas áreas que desde o início não gostava. Nos referidos, agradeço a todos os Professores, Funcionários e Pacientes da Egas Moniz School of Health & Sciences, por ter a melhor formação possível, mas sobretudo, por ter e oferecer a possibilidade de ser cada dia melhor.

Aos meus pais, pela força que me incutiram, pela educação, dedicação e paciência que sempre mostraram ante as adversidades mais extremas da minha vida.

A meu irmão Santiago, por mostrar-me sempre o caminho do esforço e da verdade, não só na nossa profissão, também na própria vida.

Às minhas irmãs, Maravillas e Elena, fontes de experiência e sabedoria, que me ensinaram tudo o que elas sabem, sobre a medicina dentária.

Aos meus tios, António e Miriam, fundamentais na minha vida como toureiro e agora como médico dentista.

Aos meus colegas de curso e parceiros José Perea e Jordan Pléchet, por estarem sempre presentes e serem autênticos. Sem eles teria sido muito difícil

A toda minha família, pelo apoio e paciência que sempre mostraram.

A todas as pessoas que tornaram possível, este projeto que desde o início, parecia impossível realizar.

MUITO OBRIGADO.

RESUMO

Ao longo dos anos tem existido um aumento de patologias malignas na cavidade oral, não só em Portugal, como em todo o mundo. A maioria das doenças encontradas na cavidade oral estão em estado muito avançado de desenvolvimento, o que dificulta o tratamento e reduz a qualidade de vida dos pacientes e consequentemente a redução do tempo sobrevida.

As lesões potencialmente malignas, são uma condição pré-cancerígena, que quando não identificada e tratada a tempo, pode progredir para cancro oral invasivo. É fundamental que os médicos-dentistas, que têm uma posição privilegiada na deteção e identificação destas lesões, dominem as características clínicas dos diferentes tipos de lesões, bem como, as patologias subjacentes para interceptar/ reduzir a sua progressão diminuindo a mortalidade.

As lesões potencialmente malignas abordadas são principalmente a Leucoplasia Oral, Líquen Plano Oral, Eritroplasia, Lupus Eritematoso Discoide, Disqueratose Congênita, Queilite Actínica, Fibrose Submucosa, Tabagismo Reverso e outras mais.

Os médicos dentistas desempenham um papel fundamental na educação da saúde oral, alertando os pacientes sobre os riscos e os fatores associados às lesões potencialmente malignas, como podem ser tabaco álcool, exposição excessiva ao sol. O diagnóstico clínico deve ser acompanhado do exame histológico, por isso é obrigatório fazer biópsias às alterações suspeitas.

O acompanhamento faz-se desde idades precoces, sendo muito importante para avaliar a eficácia do tratamento e qualquer sinal de recorrência ou progressão da lesão. Verificámos que estas doenças potencialmente malignas, não têm grande incidência em crianças, adultos jovens e de meia-idade, atingindo sobretudo doentes mais idosos. No entanto as mais frequentes nas crianças e adolescentes são: Disqueratose Congénita, Herpes Vírus, Candidíase Oral e Papiloma Vírus Humano (HPV).

Palavras-chave “Patologia oral” “patologia maligna” “patologia benigna” "lesões orais”.

ABSTRACT

Over the years there has been an increase in malignant pathologies in the oral cavity, not only in Portugal, but all over the world. Most diseases found in the oral cavity are in a very advanced stage of development, which makes treatment difficult and reduces the quality of life of patients and consequently reduces survival time.

Potentially malignant lesions are a precancerous condition, which when not identified and treated in time, may progress to invasive oral cancer. It is essential that dentists, who have a privileged position in the detection and identification of these lesions, master the clinical characteristics of the different types of lesions, as well as their underlying pathology to intercept/reduce their progression reducing mortality.

The potentially malignant lesions addressed are mainly Oral Leukoplakia, Oral Lichen Planus, Erythroplakia, Discoid Lupus Erythematosus, Congenital Dyskeratosis, Actinic Cheilitis, Submucosal Fibrosis, Reverse Smoking and others.

Dental doctors play a key role in oral health education, warning patients about the risks and factors associated with potentially malignant lesions, as can be tobacco alcohol, excessive sun exposure. The clinical diagnosis must be accompanied by histological examination, which is why it is obligatory to perform biopsies on suspicious alterations.

Follow-up from an early age is very important to assess the effectiveness of treatment and any signs of recurrence or progression of the lesion. We have found that these potentially malignant diseases do not have a high incidence in children, young and middle-aged adults, affecting mostly older patients. However, the most frequent in children and adolescents are: Congenital Dyskeratosis, Herpes Virus, Oral Candidiasis and Human Papilloma Virus (HPV).

Keywords "oral pathology" "malignant pathology" "benign pathology" "oral lesions".

ÍNDICE GERAL

INTRODUÇÃO.....	17
DESENVOLVIMENTO.....	21
1. Cancro Oral.....	21
2. Leucoplasia.....	24
Tratamento.....	28
Diagnostico Diferencial.....	28
Localização.....	29
Histopatología.....	30
2.1- Leucoplasia Verrucosa Proliferativa.....	30
2.2- Língua pilosa.....	32
3. Líquen Plano Oral.....	33
Tratamento.....	37
Histopatologia.....	37
4. Lúpus Eritematoso Discóide.....	37
Tratamento.....	40
Histopatologia.....	41
5. Eritroplasia.....	41
Histopatologia.....	43
6. Queilite Actínica.....	45
Diagnóstico.....	46
Tratamento.....	46
Diagnostico Diferencial.....	46
Histopatologia.....	47
7. Fibrose Submucosa.....	48

Tratamento e Diagnóstico.....	49
Histopatologia.....	50
8. Disqueratose Congênita.....	50
9. Tabagismo Reverso.....	52
10. História.....	54
10.1- Candidíase Hiperplásica Crônica.....	54
10.2- Síndrome de Plimmer-Vinson.....	57
10.3- Epidermólise Bolhosa.....	58
CONCLUSÃO.....	59
BIBLIOGRAFIA.....	61

Índice de figuras

Figura 1- Carcinoma Espinocelular no lábio inferior. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).....	23
Figura 2- Carcinoma Espinocelular no pavimento da boca e na face ventral da língua. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).....	25
Figura 3- Leucoplasia Homogênea na gengiva, unilateral 1º Quadrante. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Azul, A).....	28
Figura 4- Leucoplasia Verrucosa Proliferativa com extensão na mucosa jugal esquerda e lábios. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).....	32
Figura 5- Líquen Plano Oral reticulado, mucosa jugal direita. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Guerreiro, E).....	35
Figura 6- Líquen Plano Oral na língua, estrias de Wickham. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Guerreiro, E).....	36
Figura 7- Lúpus Eritematoso Discóide antes (A) e após tratamento (B). Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Trancoso, T).....	40
Figura 8- Eritroplasia mucosa jugal direita, unilateral. Confirmação após biopsia. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Trancoso, T).....	43
Figura 9- Queilite Actínica inicial. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Nobre, M).....	45
Figura 10- Queilite Actínica estado avançado. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).....	47
Figura 11- Mesmo paciente da figura 10, que recusou a proposta de ser operado da queilite actínica, na fotografia podemos observar a evolução para carcinoma espinocelular. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).....	47
Figura 12- Candidíase na mucosa jugal esquerda e língua. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Ventura, I).....	55

Índice de tabelas

Tabela 1- Classificação TNM (adaptado a partir de Lima et al., 2021; Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).....	23
Tabela 2- Características clínicas do Líquen Plano Oral (Adaptado a partir de Wang et al., 2022; Shen et al., 2012; Kumari et al., 2021; Nosratzehi, 2018).....	34
Tabela 3- Localização das lesões orais do Lúpus Eritematoso Discóide (LED) (adaptado a partir de Scully & Carrozzo, 2008).....	39
Tabela 4- Fatores de risco adicionais sobre Queilite Actínica (adaptado a partir de Rodriguez et al., 2019).....	45
Tabela 5- Características da Candidíase Hiperplásica Crónica (adaptado a partir de Shah et al., 2017).....	56

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Incidência de Cancros por diferentes localizações no mundo (Rivera, 2015).....	24
Gráfico 2- Localizações da Leucoplasia na Cavidade Oral (Chaturvedi et al., 2020).....	29
Gráfico 3- Aparecimento por décadas da Eritroplasia e por sexo (Shafer & Waldron, 1975).....	42
Gráfico 4- Diferencias de sexo em aparecimento da Eritroplasia (Shafer & Waldron, 1975).....	43
Gráfico 5- Média de idade dos pacientes com Fibrose Submucosa e diferenciação de sexo (Nigam et al., 2014).....	49
Gráfico 6- Diferença. de sexo com Fibrose Submucosa (Nigam et al., 2014).....	50

Lista de abreviaturas

SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CCP- Carcinoma Pavimento Celular
CEC- Carcinoma Espinocelular
CHC- Candidíase Hiperplásica Crônica
CO- Cancro Oral
DC- Disqueratose Congênita
DC- Disqueratose Congênita
DPMOs- Distúrbios Potencialmente Malignos Orais
EBD- Epidermoide bolhosa Distrófica
EBV- Vírus Epstein-Bar
EO- Eritroplasia Oral
FSO- Fibrose Submucosa Oral
HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV- Vírus Papiloma Humano
HSV- Herpes Simplex
LE- Lupus Eritematoso
LEC- Lupus Eritematoso Cutâneo
LED- Lúpus Eritematoso Discoide
LES- Lupus Eritematoso Sistêmico
LLO- Lesões Liquenóides Orais
LMA- Leucemia Mieloide Aguda
LO- Leucoplasia Oral
LPO- Líquen Plano Oral
LVP- Leucoplasia Verrucosa Proliferativa
MD- Médicos Dentistas
OMS- Organização mundial da saúde
QA- Queilite Actínica
SMD- Síndrome Mieloide displásica
TR- Tabagismo Reverso

INTRODUÇÃO

O cancro é a segunda causa mais comum de morte depois, das doenças cardíacas nos países desenvolvidos, e a terceira principal, depois das doenças cardíacas e diarreicas, nos países em desenvolvimento. O cancro da cavidade oral representa aproximadamente 3% de todos os cancros e atinge 270.000 pacientes, anualmente em todo o mundo (Mortazavi et al., 2014). A deteção precoce de displasia epitelial oral e alterações malignas pode prevenir muitas mortes, por cancro oral e fornecer oportunidade para limitar a progressão das lesões e suas complicações subsequentes por meio, de tratamentos não invasivos (Kakoei et al., 2022).

O reconhecimento clínico e a avaliação de lesões da mucosa oral podem detetar até 99% dos cancros/lesões pré-malignas orais. Conforme declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), qualquer lesão suspeita que não diminua, dentro de duas semanas após a deteção e remoção de causas locais de irritação, deve ser biopsiada. (Abati et al., 2020).

Os médicos europeus introduziram originalmente, os “distúrbios potencialmente malignos orais”, (DPMOs) em 1805 como “pré-cancro”, sugerindo que os pré-cancros orais, são condições benignas que podem eventualmente evoluir para malignidades invasivas, a longo prazo. Mais tarde, a OMS fundiu o termo lesão e condição para representar todas as manifestações clínicas que carregam, um risco para o cancro oral como “distúrbios potencialmente malignos orais” (DPMOs). Finalmente são definidos como “qualquer anormalidade da mucosa oral associada a um risco estatisticamente aumentado de desenvolver cancro oral”. Caracteristicamente, os DPMOs apresentam diversos atributos clínicos, como variações de cores, alterações morfológicas e tamanhos diferentes, envolvendo diferentes estruturas anatómicas e encontram-se associados a um risco aumentado de ocorrência de cancro de lábio ou cavidade oral. (Kumari et al., 2021; Warnakulasuriya, S. 2020; Warnakulasuriya et al., 2022).

Os cancros da cavidade oral são responsáveis, por aproximadamente 250.000 casos anuais em todo o mundo. A maioria dos pacientes com cancro oral é diagnosticada em estádios avançados, submetida a tratamentos mórbidos e com baixa sobrevida, o que poderão ser consequência de lesões pré-cancerosas (Chaturvedi et al., 2019; Onda et al., 2023). Durante a evolução dos DPMOs podem ser encontradas alterações visíveis na cor

ou na espessura da mucosa oral, detetadas durante o exame oral (Warnakulasuriya, S. 2020).

Os médicos dentistas (MD) têm um papel fundamental, dado que podem ser os primeiros a detetar essas lesões. Primariamente devem eliminar as causas potenciais (como minimizar fontes de fricção, trauma etc..) e reavaliar o paciente passados 10 a 14 dias. Se a lesão ainda estiver presente, deve ser considerada suspeita de cancro, realizando se a biópsia e encaminhamento para um especialista em medicina oral. Os MD devem educar os seus pacientes sobre os fatores de risco do cancro oral para além de observar, localizar e eliminar os componentes de risco (Villa et al., 2011). A leucoplasia oral, é a lesão oral potencialmente cancerígena mais comum. Tem uma evolução para Carcinoma Espinocelular numa taxa que varia de 0,1% a 36,4%. Essa transformação depende de fatores etiológicos como sexo, idade, tipo clínico, local, modo de início e, presença ou ausência de displasia epitelial (Onda et al., 2023).

Todos os pacientes com lesões patológicas vermelhas e brancas, devem ser encaminhados para um serviço de medicina oral ou um departamento local de cirurgia oral e maxilo-facial, onde uma biópsia e outros exames complementares, considerados necessários, poderão ajudar a estabelecer um diagnóstico, e posteriormente definir um tratamento adequado assim como uma correta monitorização (McParland, 2016).

O diagnóstico histopatológico manifestará a presença ou não de displasia. Esta manifestação é o fator prognóstico fundamental de transformação maligna e vai determinar que tipo de terapêutica deveser utilizada (Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

Tabaco, álcool, exposição solar, envelhecimento, má nutrição, má higiene e riscos sexuais são fatores de maior risco para desenvolver doenças orais (Kumar et al., 2016). O uso de tabaco sem fumo, tem vários efeitos orais, incluindo cancro oral, leucoplasia e eritroplasia, fibrose submucosa oral (se misturado com noz de areca), perda de suporte periodontal (recessão), mudança de cor de dentes e restaurações em compósito (Muthukrishnan & Warnakulasuriya, 2018). Os fatores de risco de displasia epitelial oral além de incluir tabaco e álcool, também inclui fatores etiológicos potenciais, fatores

oncogénicos de HPV, Doença de Bloom, Anemia de Fanconi e deficiência hemotética (Porter et al., 2018).

A OMS prevê, um aumento na incidência de cancro oral nas próximas décadas. Vários fatores, como genéticos, epigenéticos, microbianos, hábitos e estilo de vida, estão intimamente, associados à ocorrência e progressão de diversas patologias de onde o cancro oral não é exceção (Kumari et al., 2021). A implementação de iniciativas para incentivar o diagnóstico precoce do cancro oral, como é o caso do auto-exame, devem ser uma prioridade para os serviços públicos de saúde (Scott et al., 2010).

DESENVOLVIMENTO

1. Cancro Oral

O cancro de cabeça e pescoço representa a sexta neoplasia, mais comum no Ser Humano, incluindo tumores malignos com localização no trato aerodigestivo superior: orofaringe, laringe e hipofaringe. O cancro oral inclui um subgrupo de neoplasias que surgem nos lábios, gengivas, palato duro e mole, língua, superfícies da mucosa oral e soalho da boca, além de glândulas salivares e garganta (Rodríguez-Molinero et al., 2021; Wang & Wang, 2021).

O cancro oral representa a décima sexta, neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, com perto de 355.000 novos casos por ano. Mais de 90% dos cancros orais são Carcinomas Espinocelulares e 2/3 dos casos, ocorrem em países em desenvolvimento, metade dos quais no Sul da Ásia, só na Índia diagnosticaram-se mais de 100.000 casos anuais. É mais prevalente em homens do que em mulheres, maioria dos cancros orais desenvolvem-se a partir da 5ª década (Montero & Patel, 2015; Warnakulasuriya & Kerr, 2021). Embora tenha sido observado um aumento no aparecimento em adultos jovens com menos de 45 anos, principalmente relacionado com a predisposição genética e o Papiloma Vírus Humano (HPV) (Rodríguez-Molinero et al., 2021).

Apesar da facilidade de acesso à cavidade oral para exame e dos avanços significativos nos tratamentos, os doentes com cancro oral geralmente, enfrentam taxas de morbilidade e mortalidade muito altas devido ao diagnóstico tardio onde os tumores já se encontram num estadio avançado. Esta situação representa aproximadamente 70% de todos os novos casos (Wang & Wang, 2021).

O tabaco e álcool influenciam no aparecimento de cancro oral e orofaríngeo, contudo existem outros fatores desencadeantes destes cancros, tais como: má higiene oral, alta exposição aos raios ultravioletas, deficiências alimentares, alteração sistema imunológico em pacientes transplantados, pacientes com HIV, SIDA, anemia de Fanconi, nível socioeconómico, dieta, Papiloma Vírus Humano (HPV) (Montero & Patel, 2015; Rodríguez-Molinero et al., 2021).

Os tumores malignos em estadio inicial costumam ser assintomáticos e simulam condições benignas, logo tornam-se mais difícil encontrá-los. Diagnosticar precocemente os tumores em estadio inicial, pode implicar ter um bom prognóstico, melhores taxas de sobrevida e qualidade de vida, assim como, uma taxa de sobrevivência entre 80% e 90%, reduzindo assim a extensão dos tratamentos cirúrgicos (Warnakulasuriya & Kerr, 2021; Rodríguez-Molinero et al., 2021).

As lesões benignas e malignas podem não ser clinicamente distinguíveis e o médico dentista não pode prever e determinar a relevância biológica das lesões apenas com base nas suas características físicas ou morfológicas. As manifestações orais de tumores malignos invasivos podem ser: ulceração persistente, mudança de cor vermelha e branca, pouca mobilidade na mucosa, proliferação ou destruição tecidual, crescimento progressivo ou aumento do local afetado, dor ou disestesia, parestesia ou perda de função e, linfadenopatia cervical (Rethman et al., 2010).

Há várias técnicas adjuvantes que foram propostas para facilitar a identificação e o diagnóstico do cancro oral, como citologia esfoliativa (cytobrush), coloração de tecidos vitais e o uso de quimioluminescência ou autofluorescência. No entanto, apesar do esforço contínuo de melhoria, a maioria das técnicas ainda apresenta capacidade limitada para fornecer informações precisas no auxílio dos médicos a detetar o cancro oral em estágio inicial (Wang & Wang, 2021).

Os estadios dos tumores classificam-se de T0 a T4, de N0 a N3 e de M0 a M1, conforme extensão anatómica da doença. O primeiro (T), representa as características do tumor primário, o segundo (N) as características dos gânglios linfáticos das cadeias de drenagem linfática do órgão, em que o tumor se localiza e, M a presença ou ausência de metástases à distância. As classificações T3 (tumor maior de 4cm, no seu diâmetro maior) e T4 (tumor que invade estruturas adjacentes, pele, osso...) representam estágios avançados de cancro, que são frequentemente encontrados no momento do diagnóstico do cancro oral (Lima et al., 2021; Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

Tabela 1- Classificação TNM (Adaptado a partir de Lima et al., 2021; Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

Classificação dos Tumores, baseado em TNM
T0. sem evidencia de tumor primário
Tis. Carcinoma in situ
T1. Tumor de máximo 2 cm de diâmetro
T2. Tumor entre 2 e 4 cm de diâmetro
T3. Tumor maior de 4 cm
T4. Tumor que invade estruturas adjacentes (pele, osso, musculatura...)



Figura 1- Carcinoma Espinocelular no lábio inferior. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).

Os fumadores têm risco de desenvolver cancro oral 3 vezes mais do que os não fumadores. A taxa de incidência do cancro oral, reduz para 35%, nas pessoas que pararam de fumar há quatro anos em relação, às que continuam a fumar. O álcool pode atuar como fator de risco local e sistêmico: aumentando a permeabilidade da mucosa oral, dissolvendo componentes lipídicos do epitélio, causando atrofia epitelial e interferindo na síntese e reparação do DNA (Rivera, 2015).

Mais de 220 tipos de HPV, foram identificados a partir de 2019 (Tumban, 2019). As manifestações das infecções por HPV podem ser múltiplas, variando de infecções assintomáticas a lesões verrucosas benignas ou potencialmente malignas, neoplasias intra-epiteliais e carcinomas invasivos. Os papilomas mucosos de baixo risco, como HPV-6 e HPV-11, causam na cavidade oral, papilomas ou condilomas benignos (Syrjänen, 2018). Há cerca de 19 tipos de HPV de alto risco, sendo que o HPV16 e o HPV18 têm maior risco em desenvolver carcinoma do pavimento-celular (CPC) (Tumban, 2019). Causam lesões intra-epiteliais escamosas que podem progredir para carcinoma celular na região da cabeça e pescoço (HPV-16) e/ou trato anogenital (HPV-18), por isso atualmente, faz parte do plano de vacinação nos adolescentes de ambos sexos, a vacina para o HPV em Portugal (Syrjänen, 2018).

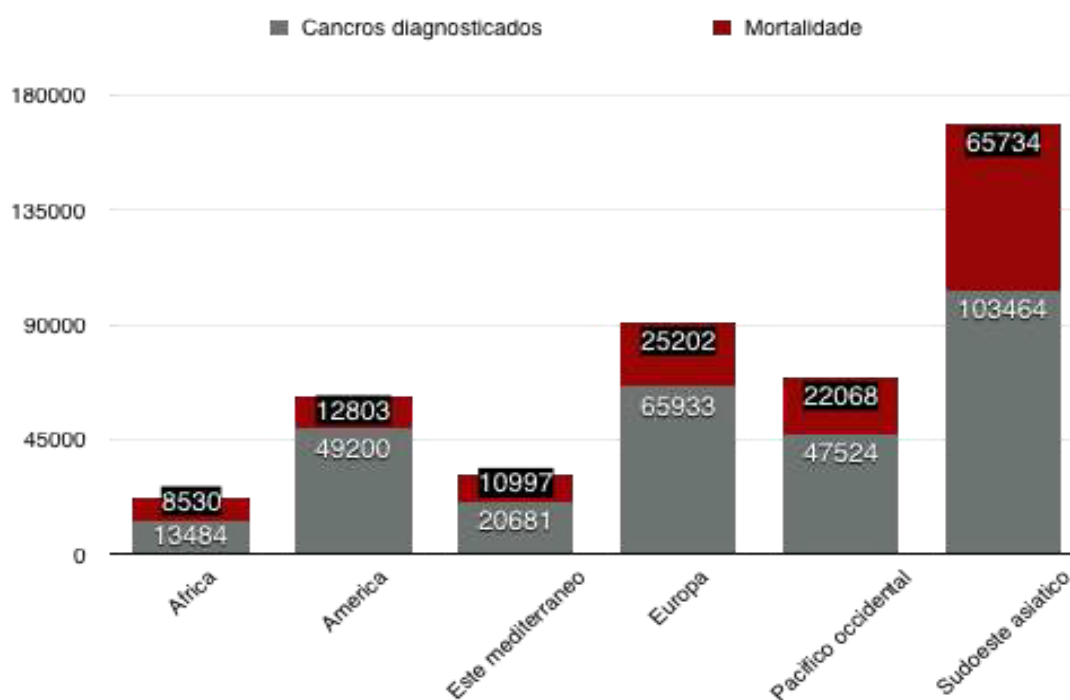


Gráfico 1- Incidência de Cancros por diferentes localizações no mundo (Rivera, 2015).

O estudo realizado por Rivera em 2015 (gráfico 1), mostram a incidência de câncros por distintas regiões do mundo, com maior incidência e taxa de malignidade no sudoeste asiático.



Figura 2- Carcinoma Espinocelular no pavimento da boca e na face ventral da língua. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).

A relação entre o Herpes Simplex (HSV) e o cancro oral, é uma realidade. Em vários estudos, descobriu-se que existe uma forte correlação positiva entre vários vírus, lesões pré-malignas e cancro oral. A presença desses vírus como (HSV, HPV e EBV), juntamente com outras condições pré-malignas e cancerígenas, pode evoluir para cancro oral. O papel do HSV no desenvolvimento do cancro oral foi encontrado em aproximadamente 30% (Jain, 2016). Em 1963 Nahmias, demonstrou a relação entre o Herpes Virus 1 e 2 e, o cancro oral. Os seus estudos realizados em carcinomas de colo de útero demonstraram ácido nucleico do vírus no tecido tumoral (Bagán & Francisco Vera Sempere, 1989). As infeções pelo vírus herpes simplex (HSV), são comuns entre humanos em todo o mundo, as crianças infetadas com HSV podem manifestar muitos sintomas inespecíficos e sistêmicos, incluindo dor de cabeça, irritabilidade, anorexia e mal-estar. A febre e as úlceras são as manifestações mais comuns, muitos pais podem atribuir esses sintomas à dentição ou outra doença, afeta entre 5 e 25 % da população, podendo atingir os 60 %, pelo que, é considerada a lesão mais comum da mucosa oral na população geral. (Huang et al., 2020; Edgard, N. et al., 2017).

2. Leucoplasia

A definição e terminologia de leucoplasia oral, lesões leucoplásicas e desordens da mucosa oral é objeto de discussão na literatura há várias décadas, focando-se em aspetos clínicos, mas também em aspetos histopatológicos, tendo a última definição atualizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sido realizada em 2005 (Van der Waal, 2015).

A leucoplasia oral (LO) é uma das lesões mais comuns classificadas sob o título “Distúrbio potencialmente maligno” e é classificada histologicamente como displasia leve, moderada e grave, dependendo do nível de envolvimento do epitélio pela OMS (Shilpashree & Narayan, 2016). A sua prevalência mundial varia entre um 1% e 5%, sendo a maioria assintomáticas, portanto, o objetivo principal do tratamento deve ser o diagnóstico precoce da lesão (Moles et al., 2018; Lodi et al., 2016).

A confirmação do diagnóstico clínico (provisório) faz-se mediante biópsia, que deve ser realizada quando a lesão persiste entre 2 a 4 semanas após eliminação de possíveis fatores etiológicos. Histopatologicamente, o fator relevante associado ao potencial maligno é a presença de displasia epitelial (Palmerín-Donoso et al., 2020).

O aparecimento de leucoplasia oral nas duas primeiras décadas de vida não é comum, embora seja frequente, em pacientes fumadores. A localização da leucoplasia pode ocorrer em toda a cavidade oral e não costuma dar sintomas. O diagnóstico clínico principal baseia-se na inspeção visual e palpação manual. Não há registo, de métodos úteis para o diagnóstico clínico. Os fumadores desenvolvem leucoplasia que geralmente se localizam no pavimento da boca, com desenvolvimento de lesões de maior tamanho, enquanto, os não fumadores, tendem a desenvolver as lesões no bordo da língua (Carrard & Van der Waal, 2018; Moles et al., 2018; Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

O consumo de álcool é um fator de risco independentemente do desenvolvimento da leucoplasia, qualquer bebida alcoólica aumenta o risco, sendo a quantidade de etanol ingerida o fator determinante no desenvolvimento da lesão (Moles et al., 2018).

Os tipos de leucoplasias, são clinicamente subdivididas em variante homogênea e não homogênea, baseando-se na cor da superfície, espessura e textura. Na leucoplasia homogênea a lesão é uniformemente branca e a superfície plana e fina, ou levemente enrugada (Carrard & Van der Waal, 2018; Woo, 2019). Na leucoplasia não homogênea existem três tipos clínicos:

- a) Salpicado: a cor pode ser branca, vermelha ou misto, também chamado eritroleucoplasia (Shilpashree & Narayan, 2016) embora costume manter a coloração predominantemente branca. costuma ter manifestações no bordo lateral da língua seguida de gengiva, mucosa bucal, soalho da boca, as lesões envolvendo língua e soalho da boca apresentaram risco aumentado. Tabagismo e leucoplasia idiopática apresentaram risco semelhante (Shilpashree & Narayan, 2016).
- b) Nodular: apresenta pequenas protuberâncias polipoides, elevações arredondadas vermelhas ou brancas. (Muthukrishnan & Warnakulasuriya, 2018).
- c) Verrucosa ou exoflítica: tem uma aparência superficialmente ondulada ou enrugada (Woo, 2019). Este tipo de leucoplasia tem um maior risco de transformação maligna. No caso de apresentação generalizada e dependendo de outros critérios, como evolução ao longo do tempo, este tipo é denominado leucoplasia Verrucosa Proliferativa, esta é uma entidade distinta que tem um risco maior de transformação maligna, sendo felizmente rara (Muthukrishnan & Warnakulasuriya, 2018).

Embora a predominância nos homens e mulheres seja semelhante a transformação para maligna é significativamente maior no sexo feminino e a partir da quarta década (Ribeiro et al., 2017; Carrard, V. C., & Van der Waal, I. 2018). Relativamente aos sintomas, caso existam, estão geralmente associados à variedade da leucoplasia tipo salpicado não homogênea. Estes podem incluir desconforto, formigueiro e sensibilidade ao toque, bebidas quentes ou alimentos condimentados (Warnakulasuriya, 2018).



Figura 3- Leucoplasia Homogênea na gengiva, unilateral 1º Quadrante. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Azul, A).

Tratamento

A primeira ação que devemos realizar, é recomendar que o doente deixe o tabaco e álcool, depois procurar fatores irritantes, como protéticos, dentários ou medicamentosos (Bagán & Francisco Vera Sempere, 1989). O diagnóstico clínico da leucoplasia é provisório, a biópsia de tecido deve ser realizada na mancha branca observada na cavidade oral e amostra, enviada para análise histológica. As razões para a biópsia são, excluir outras patologias como carcinoma, que possam ser responsáveis pela mancha branca e avaliar a presença ou não de displasia epitelial (Warnakulasuriya, 2018). Atualmente, não temos evidências de um tratamento eficaz para prevenir o desenvolvimento do cancro oral mas , existem tratamentos com vitamina A e Betacaroteno que, podem ser eficazes na cicatrização de lesões orais, sendo frequentes recidivas e efeitos adversos que podem incluir descamações, sequelas nas mucosas e alopecia (Lodi et al., 2016; Bagán & Francisco Vera Sempere, 1989).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser realizado com outras lesões com aspeto de mancha branca. As doenças, lesões e alterações conhecidos que podem ter uma aparência similar

às leucoplasias são: Queratose do rebordo alveolar, a lesão costuma ser um trauma crônico de fricção ou mastigatório, nos rebordos alveolares dos ossos maxilares e mandibulares. Histopatologicamente, quase todas essas lesões mostram hiperqueratose sem displasia epitelial. Candidíase tipo hiperplásica, estas lesões desaparecem após o tratamento antifúngico de entre 4 e 8 semanas. Queratose friccional; lesão branca reversível é a lesão friccional causada por irritação mecânica. Leucoplasia pilosa; lesão associadas a restaurações (lesões liquenóides) Lupus eritematoso discoide; líquen plano; eritema migratório benigno (língua geográfica); verrugas (Palmerín et al., 2020; Van der Waal, 2015).

Localização

O estudo de coorte retrospectivo (1996-2012) de 500 pacientes com leucoplasia oral realizado por (Chaturvedi et al., 2020) (gráfico 2) na Califórnia, conclui que o local anatómico, com maior elevado número de casos com evolução maligna foi no pavimento oral (65%) sendo que a leucoplasia localizava-se sobretudo na língua (38,8%). O lugar de aparecimento mais comum é a língua (193) 38,8%; sendo a menos frequente o pavimento da boca (17) 3,4%, mas esta evolui mais frequentemente para cancro (65%).

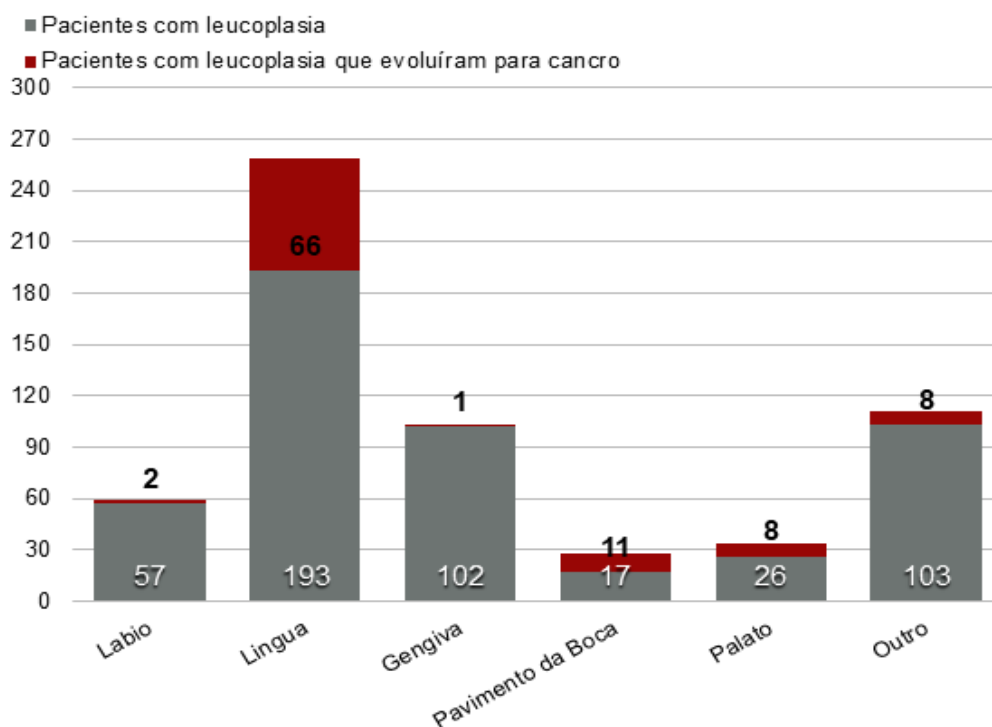


Gráfico 2- Localizações da Leucoplasia na Cavidade Oral (Chaturvedi et al., 2020).

Existem múltiplos autores que aceitam que a infecção crônica por *Cândida Albicans*, é um agente etiológico da leucoplasia sobretudo, nas formas da sua localização (mucosa oral e comissura labial). Também há outros autores que indicam que dentro das leucoplasias existe uma percentagem de ADN de papiloma vírus humano, sobretudo tipo 18 (Moles et al., 2018). A Candidíase Oral também tem influência na leucoplasia. Um estudo realizado por (Ayomi Dilhari et al., 2016) onde foram incluídos 80 pacientes, com suspeita clínica de leucoplasia oral, a *cândida* foi observada em 47% dos pacientes com leucoplasia oral. Tabagismo, mastigação de betel-quid e consumo de álcool apresentaram associação significativa com infecção por *Cândida*. Um componente vermelho na leucoplasia (eritroleucoplasia) indica possível colonização por organismos *cândida* e um risco aumentado de displasia e/ou malignidade (Muthukrishnan & Warnakulasuriya, 2018).

Histopatologia

As alterações histológicas podem variar de hiperqueratose, displasia e carcinoma in situ a carcinoma espinocelular invasivo. Sobre as características microscópicas específicas da displasia podem incluir: cristas epiteliais em forma de gota, apinhamento de células basais, estratificação irregular, aumento e figuras mitóticas anormais, queratinização prematura, pleomorfismo nuclear, hipercromatismo e aumento da razão citoplasmática nuclear (Regezi et al., 2017). A presença de displasia epitelial pode ser preditiva de uma transformação para cancro oral e o risco de cancro pode aumentar com a gravidade das alterações displásicas (Lodi et al., 2016).

2.1 Leucoplasia Verrucosa Proliferativa

Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma forma rara de leucoplasia oral, que foi descrita pela primeira vez em 1985 por Hansen et al, como uma condição crônica. Desde então, várias séries de casos publicados têm apresentado a LVP como uma doença com comportamento biológico agressivo devido à sua alta probabilidade de recorrência e alta taxa de transformação maligna, geralmente superior a 70% (Cerero-Lapiedra et al., 2010). No estudo de Capella et al., 2017, esta taxa apresentou-se reduzida para os 50%. No entanto, a meta-análise realizada em 2021 por Proaño-Haro et al, revelou uma taxa de recorrência combinada de 67,2%. Neste momento é considerada um subconjunto de leucoplasia não homogênea e é caracterizada por leucoplasias multifocais em placa

progressiva ou uma grande leucoplasia num único local ou em locais contíguos (Woo, 2019). Começa inicialmente como uma placa esbranquiçada da área hiperqueratótica que progride para uma doença multifocal com características confluentes, exofíticas e proliferativas. Não encontramos estudos que demonstram preferência racial, mas tem predileção feminina e não está significativamente associada a hábitos relacionados com o tabaco, com fatores etiológicos, incluindo associação com papilomavírus humano (HPV) (Datta et al., 2022).

Se conseguimos observar qualquer lesão leucoplásica que se torne verrucosa, exofítica e disseminada ao longo de um período e, que tenha recidiva após o tratamento deve suspeitar-se de leucoplasia verrucosa proliferativa (Warnakulasuriya, 2018). Clinicamente muitas vezes, inicia-se como uma única lesão branca e com o tempo tende a tornar-se multifocal, crescendo lenta e progressivamente. Deve-se reconhecer que algumas lesões podem inicialmente ser rosadas ou mesmo vermelhas em vez de brancas (Carrard et al., 2013).

Sobre a localização do LVP, pode envolver múltiplos locais da cavidade oral, tais como a gengiva, mucosa alveolar, língua e mucosa oral. Afeta sobretudo pacientes do sexo feminino e idosos. A LPV, requer alta suspeita clínica, para incluir uma vida inteira de acompanhamento próximo e repetir biópsias por um profissional de saúde especializado em carcinoma oral (Thompson et al., 2021; Abadie WM et al., 2015).

O ponto fulcral para o diagnóstico e controle da doença, é a observação atenta de suas alterações topográficas e histopatológicas (Thompson et al., 2021). O diagnóstico diferencial clínico para LVP pode incluir queratose friccional, leucoplasia homogênea, papiloma escamoso, hiperplasia verrucosa, carcinoma verrucoso, carcinoma de células escamosas e candidíase hiperplásica crônica. As modalidades de tratamento incluem laser de dióxido de carbono, radiação, solução tópica de bleomicina, retinóides orais, beta-caroteno e quimioterapia sistêmica com vários graus de sucesso (Datta et al., 2022).



Figura 4- Leucoplasia Verrucosa Proliferativa com extensão na mucosa jugal esquerda e lábios. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).

2.2 Leucoplasia Pilosa Oral

A leucoplasia pilosa oral é uma lesão benigna, assintomática, branca, hiperqueratótica que atinge principalmente, a borda lateral da língua e que pode acontecer unilateral ou bilateralmente. É uma lesão relacionada ao vírus Epstein-Barr (EBV) observada em pacientes gravemente imunocomprometidos, especialmente aqueles com infecção concomitante pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A manifestação apresenta-se frequentemente, na borda lateral da língua, como uma placa assintomática, branca e não destacável. A mucosa oral, palato mole, faringe ou esôfago podem estar envolvidos, mas são situações raras (Khammissa et al., 2016; Alramadhan et al., 2021).

As características histopatológicas da leucoplasia pilosa oral, não são exclusivas desta lesão, podendo incluir hiperqueratose, hiperplasia epitelial, degeneração, balonização, acantose e infiltrado inflamatório leve ou moderado (Braz-Silva et al., 2008). O EBV pode ser detetado por várias técnicas, como reação em cadeia da polimerase, hibridização in situ (ISH), imuno-histoquímica, imunocitoquímica e microscopia eletrônica (Braz-Silva et al., 2008).

Histologicamente mostra uma hiperqueratose e hiperplasia epitelial sem displasia. É frequente a sobre-infecção por *Cândida Albicans*, a erupção é frequentemente negligenciada, pode ser comumente confundida com candidíase oral, sendo a sua verdadeira incidência desconhecida (Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

3. Líquen Plano

O líquen Plano Oral (LPO) é uma doença mucocutânea inflamatória crônica que ocorre, mais frequentemente, em pacientes do sexo feminino de meia-idade e idosos. Estudos anteriores indicam que o LPO é uma doença autoimune localizada e induzida por disfunção de células T (Chiang et al., 2018). A OMS tem classificado o LPO como uma doença potencialmente maligna, mas neste, momento os investigadores avaliam, o potencial de malignidade e o risco LPO. Ainda não existe, conhecimento do mecanismo que faz com que o LPO se torne maligno, no entanto, existem estudos que indicam que a inflamação crônica nessas lesões e mediadores inflamatórios podem levar a alterações genéticas no epitélio que, aceleram a transformação maligna (Kakoei et al., 2022).

A natureza e a origem do LPO são desconhecidas, existem distintas teorias que falam sobre a possível origem do LPO, entre as quais relacionam fatores microbianos, psicossomáticos, diabetes, drogas, fatores demográficos, materiais usados em medicina oral, stress, ansiedade e fatores relacionados com o sistema imunitário (Bagán & Francisco Vera Sempere, 1989; Vincent et al., 1990).

Caracteriza-se por faixas brancas em forma, de linhas ou estrias na mucosa oral (estrias de Wickham) com uma anormalidade de queratinização. As estrias brancas localizam-se bilateralmente na mucosa jugal posterior, língua, gengivas e palato (Kumari et al., 2021). A apresentação clínica do LPO envolve desde lesões queratóricas brancas assintomáticas até erosões dolorosas e ulcerações (Nosratzahi, 2018) com seis formas clínicas distintas: Queratórica Reticular, Bolhosa, Papular, Atrófica, Placas brancas semelhantes a placas e erosiva (Wang et al., 2022; Shen et al., 2012; Kumari et al., 2021). As lesões são bilaterais e simétricas. A gengivite descamativa pode ser uma característica (Kumari et al., 2021).

Tabela 2- Características Clínicas do Líquen Plano Oral (Adaptado a partir de Wang et al., 2022; Shen et al., 2012; Kumari et al., 2021; Nosratzahi, 2018).

Características clínicas do Líquen Plano Oral
Assintomática
Bilateral e Simétricas
Linhas ou estrias brancas
Reticular
Bolhosa
Papular
Atrófica
Erosivas

Durante o curso clínico da doença, os diferentes tipos de lesões podem transformar-se uns nos outros, após a remissão da doença, a pigmentação pode permanecer na mucosa (Wang et al., 2022). Vários agentes terapêuticos têm sido investigados para o tratamento do líquen plano oral (LPO), entre eles estão o uso corticosteróides, retinoides, ciclosporina e fototerapia, para além das outras modalidades de tratamento já conhecidas. Os corticosteróides tópicos são muito eficazes no tratamento do líquen plano sintomático e os corticosteróides sistêmicos para LPO generalizado grave ou para líquen plano envolvendo outras localizações mucocutâneas (Al-Hashimi et al., 2007).

Os esteróides tópicos continuam a ser o tratamento de primeira linha, sendo os esteróides sistêmicos reservados para agravamento das lesões múltiplas ou generalizadas. Também podem ser indicados em pacientes que não respondem aos esteróides tópicos (Thongprasom e Dhanuthai, 2008). Estes têm potentes ações anti-inflamatórias, incluindo diminuição da produção de citocinas e redução no número e função de várias células imunes no local da inflamação. Lesões assintomáticas não precisam de tratamento (Alrashdan et al., 2016).

Durante a terapia com esteróides tópicos, um dos efeitos secundários é a candidíase oral. Foi comumente encontrada e, além disso, pode ser observado, mau gosto, náuseas, boca seca, dor de garganta e boca inchada (Thongprasom e Dhanuthai, 2008). A prevalência

estimada de LPO na população adulta em geral é de 0,5 a 2%. Mais comum, no sexo feminino, início geralmente entre os 30 e 60 anos, no entanto, tem havido relatos de casos de OLP em crianças. As LP genitais e cutâneas estão associadas a aproximadamente 20 e 15 % dos casos de OLP, o aparecimento corre em 70 a 77 % dos pacientes com líquen plano cutâneo. Há vários fatores que influenciam no aparecimento de LPO como são fatores genéticos, psicológicos, trauma doenças sistêmicas, vírus hepatite C, hipertensão arterial, diabetes mellitus, disfunção da tiróide (Alrashdan et al., 2016).



Figura 5- Líquen Plano Oral reticulado, mucosa jugal direita. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Guerreiro, E).



Figura 6- Líquen Plano Oral na língua, estrias de Wickham. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Guerreiro, E).

As lesões liquenóides orais (LLO) ou reações liquenóides orais (RLOs), são caracterizadas por hipersensibilidade de contato a materiais dentários, lesões liquenóides induzidas por drogas, reações liquenóides na doença crônica do enxerto contra o hospedeiro e displasia liquenóide (Kakoei et al., 2022; Alrashdan et al., 2016). Como podem ser medicamentos sistêmicos, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, alguns anti-hipertensivos, hipoglicêmicos orais contribuem para o aparecimento de lesões ou reações liquenóides (Alrashdan et al., 2016).

A presença de displasia em lesões liquenóides, exclui o diagnóstico de LPO. este tipo de lesões tem um crescimento lento e são consideradas pré-malignas., sendo raro o aparecimento na zona ventral da língua e no pavimento da boca. Às vezes não é necessário ter história de tabagismo ou alcoolismo prévio, manifestam-se como lesões multifocais semelhantes às do LPO, em forma de placa hiperqueratótica, lesões erosivas e mucosa atrófica (Cabezas-Calderón et al., 2021). É geralmente aceite que as (LLO) são clinicamente e histologicamente semelhantes ao LPO, mas as primeiras carecem da morfologia e distribuição características do LPO (Boñar-Alvarez et al., 2019).

Tratamento

Existem diferentes tipos de tratamento para o LPO como são os agentes tópicos como analgésicos (gel de lidocaína ou difenidramina), corticóides tópicos (triancinolona, betametasona ou acetonido de fluocinolona, propionato de clobetasol), ciclosporina A e ácido retinóico são usados. Os medicamentos sistêmicos incluem prednisolona, tretinoína e isotretinoína, mas costumam ser prescritos em situações de LPO erosivo ou doença multi-situ, além disso, os corticosteróides tópicos são amplamente utilizados no tratamento do LPO, para resolver a dor e a inflamação (Kumari et al., 2021).

Histopatologia

As características histopatológicas do LPO estão potencialmente influenciadas pelo estadió e atividade da doença no momento da biópsia e, por qualquer terapia recente da condição. Existem opiniões contraditórias sobre diferenças de acordo, com o tipo clínico (reticular vs erosivo) e localização da biópsia na cavidade oral (Boñar-Alvarez et al., 2019). Os critérios microscópicos para o líquen plano incluem hiperqueratose, vacuolização da camada basal com queratinócitos apoptóticos, e infiltrado linfagocitário na interface do tecido conetivo do epitélio (Regezi et al., 2017).

4. Lúpus Eritematoso Discóide

O Lúpus Eritematoso (LE) é uma doença auto-imune crónica e recorrente que apresenta diversas manifestações clínicas, com graus variados de gravidade e prognóstico. LE pode -se manifestar unicamente como uma doença dermatológica, denominada lúpus eritematoso cutâneo (LEC) ou sistémica, o lúpus eritematoso sistémico (LES). O Lúpus eritematoso sistémico geralmente envolve a pele, as articulações e os sistemas cardiovascular e nervoso central, bem como as cavidades serosas e é uma doença potencialmente letal (Oke & Wahren, 2013). O primeiro diagnóstico de lúpus eritematoso foi descrito por Bielt em 1828 e Kaposi em 1872 (Ranginwala et al., 2012).

A sua etiologia é desconhecida, onde atuam fatores genéticos predisponentes, uma anormalidade imunológica, possivelmente influenciada por fatores ambientais

desencadeantes como uma infecção vírica, queimadura solar, stress ou determinados produtos químicos (Bagán & Francisco Vera Sempere, 1989). Entre os LECs, o lúpus eritematoso cutâneo discóide (LED) tem maior probabilidade de invadir a mucosa oral, e as lesões orais resultantes são conhecidas como lesões liquenóides orais (LLOs) (McParland, 2016).

O Lúpus Eritematoso Discóide (LED) classifica-se como um tipo de lesão liquenóide por semelhanças nas manifestações clínicas e histopatológicas, cinética celular, alterações imunológicas, tratamento e prognóstico. O diagnóstico diferencial entre o lúpus eritematoso oral e o líquen plano oral é desafiador, porque eles têm sobreposição clínica e histopatológica significativas, sendo mais frequente em mulheres de meia-idade. (Chanprapaph et al., 2022). As características clínicas costumam ter diferentes manifestações, como placas, petéquias, erosões ou úlceras orais, zona limítrofe de estrias brancas irradiantes e telangiectasias periféricas (Wang et al., 2022).

Pacientes com LED podem apresentar manifestações gerais na fase tardia da doença, e provavelmente o LED e o LES tenham manifestações diferentes de uma mesma doença, mas só um 5% dos LED crónicos evoluem para sistémicos (Bagán & Francisco Vera Sempere, 1989), sendo que 25% dos pacientes com LES podem desenvolver lesões discóides crónicas típicas, em algum momento de sua doença (Kranti et al., 2012). Os médicos têm muitas dificuldades em identificar as lesões e realizar o diagnóstico diferencial (Ranginwala et al., 2012), quanto às localizações das lesões orais do LED e LPO. No LED ocorrem na mucosa oral, mucosa labial, gengiva, dorso da língua, fase ventral da língua e palato, como fica demonstrado na Tabela 3; enquanto as lesões do LPO, afetam qualquer parte da mucosa oral (Scully & Carrozzo, 2008).

Tabela 3- Localizações das lesões orais do Lúpus Eritematoso Discóide (LED) (adaptado a partir de Scully & Carrozzo, 2008).

Localização das lesões orais do LED
Mucosa Oral
Mucosa Labial
Dorso da Língua
Ventral da Língua
Palato
Gengiva

As duas doenças (LED e LLO) têm potencial de transformação maligna, e a biópsia da área da lesão pode acelerar esse processo estimulando lesões pré-cancerígenas. Pacientes com apresentação clínica semelhante à de outras lesões, como o líquen plano, o pênfigo ou a sífilis, devem fazer biópsia e diagnóstico diferencial para confirmação destas patologias (McParland, 2016; Dhingra et al., 2011; García et al., 2022).

Os sinais e sintomas orais foram agrupados de acordo com o grupo LE cutâneo, assim, o LED caracteriza-se por lesões orais bem demarcadas, avermelhadas, redondas ou irregulares, atróficas ou ulceradas, distribuídas assimetricamente. Embora a manifestação oral mais prevalente seja o aparecimento de úlceras orais, também podemos encontrar outras condições como hipossalivação, hiperpigmentação por antimaláricos, presença de lesões na mucosa oral, cárie dentária e doença periodontal (García et al., 2022). O recurso característico inclui prurido ou sensação de queimadura (Kranti et al., 2012).

Nas fotografias seguintes (Figura 7A), apresenta-se o diagnóstico inicial de LED e o resultado após 45 dias da realização da biópsia, acompanhada de tratamento com corticosteróides tópicos (Figura 7B).



Figura 7- Lúpus Eritematoso Discóide antes (A) e após tratamento (B). Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Trancoso, T).

No estudo realizado por Ranginwala et al., 2012, com uma amostra de 21 casos diagnosticados com Lúpus Eritematoso Discóide observou-se que 9,52% dos pacientes apresentavam lesões orais, 90,47% apresentavam lesões orais conjuntamente com lesões cutâneas. localização, mucosa labial (76,19%), vermelhão (71,42%) e mucosa bucal (42,85%).

Tratamento

Não existe cura para o LES, no entanto, existem tratamentos destinados a melhorar ou tratar os sintomas, especialmente os sintomas dérmicos. Estes medicamentos podem ser ingeridos por via oral, aplicados como cremes ou em forma de injetáveis, acompanhamento psicológico, fitoterapia, terapia de luz ou maquiagem para permitir um melhor enquadramento social do paciente (Hannon et al., 2021).

Os corticosteróides tópicos podem ser usados em diferentes concentrações no LES, onde se incluem o propionato de clobetasol, a pomada de valerato de diflucortolona, a fluocinolona, o acetato de hidrocortisona e abetametasona 17-valerato (Barikbin et al., 2009). A hidroxicloroquina e a acitretina parecem ter a mesma eficácia em termos de resolução completa, mas os efeitos adversos são mais frequentes com a acitretina (García et al., 2022).

Terapias biológicas intravenosas: Abatacept e Atacicept. Inibidores orais de calcineurina; ciclosporina. Os corticosteróides orais ou intravenosos usados são a prednisolona oral, metilprednisolona intravenosa (Hannon et al., 2021).

Histopatologia

No lúpus eritematoso discóide, observam-se destruição das células basais, hiperqueratose, atrofia epitelial, infiltração linfocítica (distribuição subepitelial e perivascular), e dilatação vascular com edema da submucosa. As lesões microscópicas do lúpus sistêmico, são semelhantes às lesões do lúpus eritematoso discóide, embora os infiltrados celulares inflamatórios sejam menos intensos e mais difusos (Regezi et al., 2017).

5. Eritroplasia

A eritroplasia oral (EO) é uma doença pouco comum, mas tem sido apontada como a que apresenta maiores taxas de transformação maligna (Lorenzo-Pouso et al., 2022; Villa et al., 2011). De acordo, com o último consenso convocado pelo Centro Colaborador da OMS para o cancro oral em Reino Unido, a eritroplasia oral (EO) representa a contraparte vermelha da leucoplasia oral (LO) e é definida como “uma mancha vermelha predominantemente ardente que, não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença definível” (Warnakulasuriya et al., 2021). Displasia, carcinoma in situ ou carcinoma invasivo podem ser encontrados em mais de 90% dos casos (Hosni et al., 2009).

Relativamente a localização esta ocorre predominantemente no palato mole, soalho da boca, na face ventral da língua, nas faces tonsilares e trígono retromolar (Mortazavi et al., 2014). Embora costume ser assintomática, há poderão existir alguns sintomas, como a sensação de queimadura e/ou dor que podem estar associados. A eritroplasia apresenta características displásicas e frequentemente se apresenta como 'carcinoma in situ ' ou 'carcinoma invasivo' no momento da biópsia (Villa et al., 2011).

As lesões da eritroplasia costumam ter contornos irregulares, embora bem definidos e, apresentam superfície aveludada vermelho vivo, ocasionalmente a superfície é granular, sendo o sub-local mais comumente envolvido o palato mole (Warnakulasuriya, 2018).

Sobre as manifestações orais e o aspeto clínico, é fundamental realizar um bom diagnóstico diferencial desta patologia com outras potencialmente malignas, como a eritroleucoplasia e o líquen plano oral, e outras “doenças vermelhas” da mucosa oral, como a candidíase, o lúpus e as erupções medicamentosas fixas (Lorenzo-Pouso et al., 2022). Devido à alta taxa de transformação maligna (51%) a detecção precoce e a excisão cirúrgica imediata são fundamentais. Os cancros precoces da cavidade oral e lábio (estadio I e II) têm melhor prognóstico; portanto, cirurgia ou radioterapia são os tratamentos de escolha (Mortazavi et al., 2014). Têm maior taxa de malignidade do que a leucoplasia e são comumente associados a displasia e carcinoma in situ (Montero & Patel, 2015).

Um estudo realizado por (Shafer & Waldron, 1975) de 58 pacientes diagnosticados com eritroplasia, certificou-se que a doença não tem predileção aparente por sexo (gráfico 4) (31 homens e 27 mulheres) e foi observada com mais frequência durante a 6ª e 7ª décadas de vida (Gráfico 3). Nas mulheres a localização mais comum foi a mucosa alveolar mandibular, sulco mandibular, gengival, sendo que nos homens, foi o soalho da boca seguido da região retromolar (afetando esta igualmente ambos os sexos).

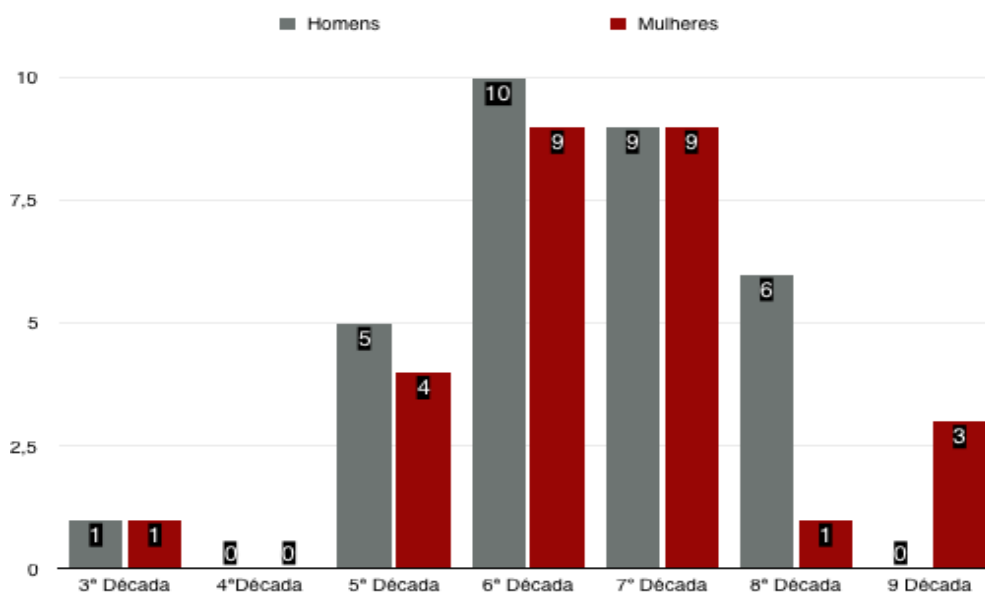


Gráfico 3- Aparecimento por décadas da Eritroplasia e por sexo (Shafer & Waldron, 1975).

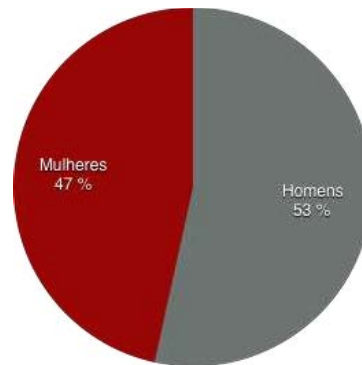


Gráfico 4- Diferencias de sexo em aparecimento da Eritroplasia (Shafer & Waldron, 1975).



Figura 8- Eritroplasia mucosa jugal direita, unilateral. Confirmação após biopsia. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).

Histopatologia

Aproximadamente 9% das eritroplasia apresentam displasias leves ou moderadas, 40% displasias graves e um 50% são carcinomas espinocelulares. Um aumento da vascularização e redução da queratina são os responsáveis pela cor, existindo uma variante histológica do carcinoma in situ que apresenta alterações análogas à lesão cutânea chamada doença de Bowen. As características microscópicas que separam esta

alteração bowenoide do carcinoma *in situ* habitual, incluem um crescimento marcadamente desordenado, queratinócitos multinucleados, grandes núcleos de queratinócitos hipercromáticos, e queratinização celular individual atípica (Regezi et al., 2017).

6. Queilite Actínica

O termo queilite indica a inflamação do lábio, e inclui vários tipos, ou seja, esfoliativa, angular, de contato, actínica, glandular, granulomatosa, queilite de células plasmáticas, simplex, etc (Almazrooa et al., 2013). Também pode estar associada a várias condições ou doenças, entre eles, deficiências nutricionais, como anemia megaloblástica (deficiências de vitamina B12), deficiência de ferro, candidíase oral e diabetes mellitus (Lugović-Mihić et al., 2018).

A queilite actínica (QA) é uma lesão pré-cancerígena que se forma mais comumente no lábio inferior, causada pela exposição crónica ao sol (Muse & Crane, 2022). A QA é um iniciador comum do carcinoma espinocelular. É considerada por alguns autores como um carcinoma precoce *in situ*, com potencial para proceder para o carcinoma espinocelular invasivo. O seu tratamento é geralmente insatisfatório, com respostas incompletas e recorrências frequentes (Barrado et al., 2015).

Algumas décadas de exposição solar são normalmente necessárias para que a queilite actínica progrida para a carcinoma espinocelular labial, portanto, o diagnóstico e tratamento precoce da (QA) oferecem uma elevada probabilidade de impedir a progressão para a CEC labial (Levi et al., 2019).

A prevalência de queilite actínica é maior entre as populações de pele clara e aquelas mais próximas do equador, onde há mais exposição aos raios UV. Os homens são mais afetados do que as mulheres, provavelmente devido a uma maior exposição solar e um menor uso de protetores labiais e cosméticos (Muse & Crane, 2022). O tipo de pele do vermelhão é descrito como uma transição entre a mucosa oral e a pele normal, tem um epitélio mais fino, sem cobertura de queratina, com menos melanina e menos secreções das glândulas sebáceas e sudoríparas, todas estas características contribuem para o aumento da

suscetibilidade à radiação solar (Rodríguez et al., 2018; Iparraguirre et al., 2020). A resposta à terapia é frequentemente insatisfatória, portanto o risco a recidiva é frequente (Rodríguez et al., 2018).

A queilite actínica e os cancros labiais são geralmente indolores, o que explica o porquê do tempo médio de atraso do paciente. O tempo necessário para as alterações do lábio induzidas pelo sol, evoluírem para cancro é de 20 a 30 anos, mas, tal evolução pode ocorrer em menos tempo, em alguns doentes (Kaugars et al., 1999).



Figura 9- Queilite Actínica inicial. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Nobre, M).

Tabela 4- Fatores de risco adicionais sobre Queilite Actínica (adaptado a partir de Rodríguez et al., 2019).

Fatores de risco adicionais
Idade avançada, especialmente acima de 60 anos
Tipos de pele Fitzpatrick I e II
Anormalidades genéticas que afetam a pigmentação, como albinismo
Trabalhar mais de 25 anos ao ar livre ou história de cancro de pele não melanoma (NMSC)
Há evidências conflitantes sobre se o álcool e o fumo aumentam independentemente o risco de AC

Diagnóstico

O aspeto clínico da doença manifesta-se com espessamento indolor e descoloração esbranquiçada nas bordas dos lábios e da pele, assim, a borda labial (borda vermelha) converte-se menos clara e os lábios podem gradualmente tornar-se escamosos e endurecidos (Lugović-Mihić et al., 2018). A palpação é importante na deteção clínica porque a queilite actínica é frequentemente sentida como lixa fina quando um dedo com luvas é deslizado sobre a lesão (Kaugars et al., 1999).

A precisão do diagnóstico pode ser aumentada com novas técnicas de imagem, como a dermatoscopia, com a presença na (QA) de bordas mal demarcadas, telangiectasia vascular, projeções brancas e estruturas semelhantes a “ilhas” em redor das áreas ulceradas, ou microscopia confocal. A realização de uma biópsia é obrigatória em casos de situações duvidosas (Rodríguez et al., 2018).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui várias doenças, como displasia epitelial, melanoma maligno, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, carcinoma basocelular, queilite glandular, herpes labial, lúpus eritematoso discóide. (Lugović-Mihić et al., 2018).

Tratamento

A vermilionectomia cirúrgica é o padrão de ouro do tratamento, mas requer elevadas capacidades cirúrgicas, está relacionada com a morbilidade substancial dos pacientes e o resultado estético pode não ser bom. Existem outras modalidades de tratamento, mas nenhuma é perfeita, porque podem causar efeitos secundários substanciais (Levi et al., 2019). A terapia é necessária para aliviar os sintomas e prevenir o desenvolvimento de carcinoma escamoso, inclui corticosteróides tópicos de baixa a média potência, 5 - fluorouracil, peeling químico, crioterapia, eletrocirurgia, vermilionectomia, imunossuppressores, cirurgia e também protetores solares (Lugović-Mihić et al., 2018).



Figura 10- Queilite Actínica estado avançado. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).



Figura 11- Mesmo paciente da figura 10, que recusou a proposta de ser operado da queilite actínica, na fotografia podemos observar a evolução para carcinoma espinocelular. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Zagalo, C).

Histopatologia

O epitélio subjacente é tipicamente atrófico e hiperqueratótico, pode apresentar displasia epitelial de leve a grave, também são observadas alterações basofílicas na elastose solar submucosa e telangiectasia (Regezi et al., 2017).

7. Fibrose submucosa

A fibrose submucosa oral (FSO) é uma das condições pré-cancerosas mais comuns da cavidade oral, afetando predominantemente pessoas de origem do Sudeste Asiático. É caracterizada por deposição excessiva ou anormal de colágeno na submucosa, levando à fibrose tecidual, alterações degenerativas nos músculos e hialinização, apresentando uma taxa de transformação maligna entre o 1,5-15% de todos os casos. Os sintomas incluem fibrose submucosa, ulceração oral, xerostomia, sensação de queimadura e abertura oral limitada, interferindo muito na qualidade de vida do paciente (Shih et al., 2019; Gupta & Jawanda, 2021).

A fibrose da submucosa oral é uma doença oral cicatricial crônica progressiva e de etiologia multifatorial. Uma das características é o seu envolvimento generalizado em qualquer parte da cavidade oral, podendo resultar em cicatrização tecidual, disfagia e trismos, limitando progressivamente a abertura oral (Chole et al., 2012; Muthukrishnan & Warnakulasuriya, 2018). Outra característica são a formação de bandas fibrosas ao longo da mucosa oral, podendo eventualmente estender-se para a faringe e primeiro terço do esôfago (Iparraguirre et al., 2020). Segundo a Organização Mundial da Saúde, mais de 5 milhões de pessoas são afetadas pela fibrose submucosa oral, em todo o mundo. Na Índia, a prevalência aumentou nas últimas quatro décadas de 0,03% para 6,42%, sendo mais prevalente em homens entre 20 e 40 anos de idade, envolvendo a mucosa oral, mucosa labial, zona retromolar, palato mole e soalho da boca (Nigam et al., 2014).

As características patológicas incluem inflamação crônica, deposição excessiva de colagénio nos tecidos conjuntivos abaixo do epitélio da mucosa oral, inflamação local na lâmina própria ou nos tecidos conjuntivos profundos e alterações degenerativas nos músculos (Shih et al., 2019).

Há vários fatores etiológicos que têm muita influência, infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), autoimunidade, alcaloides da noz de betel, hipersensibilidade, predisposição genética, deficiência crônica de ferro e vitamina B, tabaco e pimenta. O mais comum dos quais é mastigar a noz de Areca (Shih et al., 2019; Pindborg 1989).

O uso excessivo de noz de Areca pode causar fibrose devido ao aumento da síntese de colágeno, induzir a produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio, que são responsáveis pela alta taxa de oxidação/peroxidação de ácidos graxos polinsaturados que afetam constituintes essenciais da membrana celular e podem estar envolvidos no desenvolvimento tumoral. Os principais constituintes da noz de Areca são carboidratos, fibra bruta, proteínas, polifenóis, alcaloides e minerais (Chole et al., 2012; Gupta & Jawanda, 2021).

Tratamento e Diagnóstico

O diagnóstico e o tratamento precoces são necessários para prevenir complicações futuras. Os estadios iniciais podem melhorar com o tratamento, mas os estadios moderadamente avançados, apresentam pior prognóstico. Os pacientes devem ser motivados a abandonar o hábito de mascar noz de Areca e informados sobre a gravidade da doença, complicações, explicando que é pré-maligna e que tem uma alta morbidade (Gupta & Jawanda, 2021). Isto mesmo, é demonstrado pelo estudo de Nigam et al., 2014, envolvendo 63 pacientes diagnosticados com fibrose submucosa, observa-se que 87% são homens, sendo a idade média entre os 36 e os 40 anos (Gráfico 5 e 6).

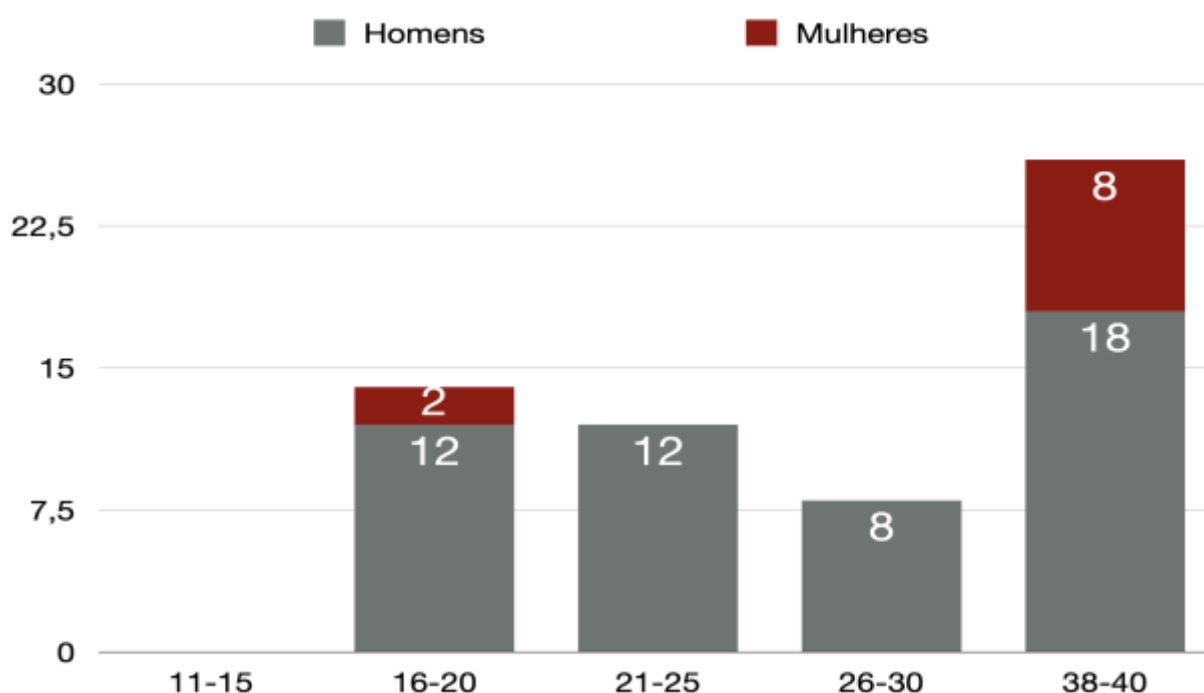


Gráfico 5- Média de idade com Fibrose Submucosa e diferenciação de sexo (Nigam et al., 2014).

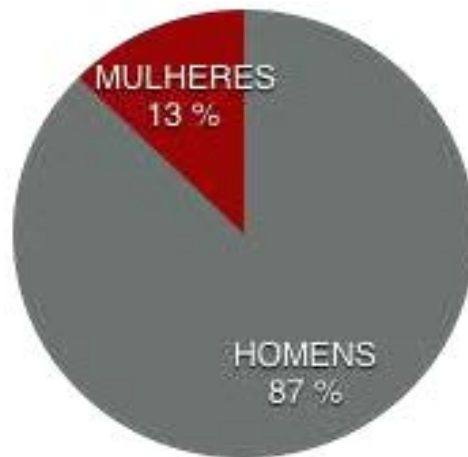


Gráfico 6- Diferença de sexo com Fibrose Submucosa (Nigam et al., 2014).

Histopatologia

A principal característica microscópica é a atrofia do epitélio e a fibrose subjacente, a displasia epitelial eventualmente, pode ser evidente. A lâmina própria é pouco vascularizada e hialinizada, existindo poucos fibroblastos, estando presente um infiltrado inflamatório difuso ligeiro a moderado. O colagénio tipo I predomina na submucosa e o colagénio tipo III localiza-se, na interface de tecido conjuntivo epitelial e em torno de vasos sanguíneos, glândulas salivares e músculo (Regezi et al., 2017).

8. Disqueratose Congénita

A disqueratose congénita (síndrome de Zinsser-Engman-Cole) (DC) é um distúrbio raro determinado geneticamente associado ao comprimento anormal dos telômeros (Porter et al., 2018). O modo mais comum de herança é a forma recessiva ligada ao cromossomo X que afeta principalmente homens e é causada pela mutação do gene DKC1 no sítio Xq28 (Koruyucu et al., 2014). Em alguns, casos é transmitida de forma autossômica dominante, e as formas autossômicas recessivas da doença são também reconhecidas juntamente com anomalias geniturinárias, pulmonares, esqueléticas, neurológicas, oftalmológicas, dentárias e gastrointestinais (Baran et al., 2010). Os telômeros são estruturas de nucleoproteínas finamente reguladas que constituem as extremidades dos cromossomas

lineares, em Humanos, os defeitos de manutenção dos telômeros são responsáveis pela disqueratose congênita (Touzot et al., 2012).

O diagnóstico segue um padrão clássico: distrofia ungueal que se desenvolve aos 6 anos, manchas ou placas orais brancas aos 7 anos e pigmentação reticulada anormal da pele aos 8 anos de idade (Porter et al., 2018; Koruyucu et al., 2014). Manchas brancas, como leucoplasias, podem desenvolver-se na infância e eventualmente estão presentes, em mais de 80% dos pacientes (Porter et al., 2018). O sinal mais precoce pode ser anemia ou trombocitopenia, mas a progressão final para pancitopenia é usual (Koruyucu et al., 2014). Posteriormente, a semiologia da doença foi muito ampliada pela descrição de vários distúrbios orgânicos: aplasia da medula óssea, fibrose pulmonar, cirrose hepática, enteropatia com má absorção, estenose esofágica, atrofia cerebelar (Touzot et al., 2012).

É uma doença que afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino, manifesta-se preferencialmente entre os 5 e os 13 anos de idade (Gitto et al., 2020). A língua é frequentemente afetada desde cedo e, a maioria dos casos relatados de leucoplasia oral ocorreu em crianças e adolescentes com menos de 15 anos (Warnakulasuriya et al., 2018). A insuficiência da medula óssea, uma das principais complicações da doença, geralmente desenvolve-se antes dos 20 anos de idade, com 90% dos pacientes sofrendo de depressão da medula óssea aos 30 anos (Touzot et al., 2012). Os doentes com (DC) apresentam unhas dos dedos das mãos e pés com forma anormal característica, erupção cutânea rendilhada na face e no peito, e manchas brancas na boca (Baran et al., 2010).

Lesões orais brancas são raras em crianças, e a identificação de uma lesão branca na língua de uma criança, com ausência de qualquer outra causa óbvia como infecção, candidíase ou trauma, deve levantar a suspeita dessa condição rara (Warnakulasuriya et al., 2018).

Foram relatadas anomalias orais e dentárias em alguns casos, e incluem: hipodontia, pequenas raízes embotadas, hipocalcificação, esmalte fino, recessão gengival, inflamação gengival com edema, hemorragia gengival, perda óssea alveolar, periodontite cárie extensa, mucosa atrófica lisa da língua, leucoplasia e líquen plano (Baran et al., 2010).

Manchas leucoplásicas na boca de pacientes com disqueratose congénita, têm um risco significativamente aumentado de desenvolver carcinoma de células escamosas (Warnakulasuriya et al., 2018).

Pacientes com DC têm maior predisposição para o desenvolvimento de uma diversidade de malignidades, como Síndrome Mieloide Displásica (SMD) e Leucemia Mieloide Aguda secundária (LMA), cancro de cabeça/pescoço e cancro de esôfago. As alterações malignas tendem a ocorrer mais prematuramente na vida em comparação com as mesmas, em indivíduos sem a doença e são frequentemente a causa de morte de pacientes na terceira, quarta e quinta década de vida. Indivíduos com DC podem desenvolver tumores independentes em mais de uma localização (Koruyucu et al., 2014).

As principais causas de mortalidade em pacientes com DC são insuficiência da medula óssea, deficiência imunológica (60%-70%), complicações pulmonares (10%-15%) e malignidades (10%) (Touzot et al., 2012).

Estes pacientes precisam da abordagem multidisciplinar, no tratamento odontológico e sistêmico de uma criança com disqueratose congénita. Os papéis do hematologista, anesthesiologista, periodontologista e odontopediatra são cruciais no planeamento e execução do tratamento odontológico. O acompanhamento regular do paciente é essencial devido à possibilidade de alterações malignas, na cavidade oral e noutras mucosas (Koruyucu et al., 2014).

Histologicamente, a hiperplasia epitelial e a acantose estão presentes com edema intracelular. Queratinócitos hialinos aumentados são os elementos disqueratósicos que estão presentes na metade superficial do epitélio. As características celulares normais são notadas dentro das camadas espinhosas inferiores e basais, sendo que, a infiltração de células inflamatórias no interior da lâmina própria é mínima, e a junção do tecido conjuntivo do epitélio está bem definida (Regezi et al., 2017).

9. Tabagismo Reverso

O uso do tabaco é o segundo principal fator de risco para morte, só em 2019 morreram 8,71 milhões de pessoas em todo o mundo (15,4% do total de mortes). O tabagismo é uma causa conhecida de cancro, doenças cardiovasculares, derrame, doenças pulmonares, diabetes mellitus e outras doenças não transmissíveis. De acordo com a OMS, 1,1 bilhão de pessoas fumam globalmente, e a Europa é a região com a maior prevalência de tabagismo (Glushkova et al., 2023).

O tabagismo reverso (TR) é uma forma singular de fumar em que o fumador coloca a ponta acesa de uma “chutta” na boca durante o ato de fumar e depois inala a fumaça da ponta acesa. Uma “chutta” é um charuto que pode variar de tamanho de comprimento de 5 a 9 cm. Pode ser enrolado à mão ou produzido em fábrica. Costuma ser dois “chutta” por dia alcançando 760°C e o tempo de consumo pode estar entre os 2 e 18 minutos (Harini et al., 2016).

Um estudo feito por Pindborg no distrito de Srikakulam sobre o tabagismo reverso em 1971, de 497 pacientes com lesões no palato, 413 tinham o hábito de fumar ao contrário. Nos exames histopatológicos, 80% das biópsias mostram uma hiperqueratose em todos os casos, sendo mais comum em sexo feminino entre os 55 e os 60 anos (Pindborg et al., 1971).

O hábito de fumar ao contrário, é um hábito que costuma ser em grupos com baixos recursos econômicos, em zonas quentes ou tropicais, com maior prevalência em indivíduos do género feminino, principalmente após a terceira década de vida (Harini et al., 2016). As manifestações clínicas costumam ser no palato e na língua. As lesões associadas a esse hábito podem se manifestar como uma queratose palatina, excrescências, leucoplasia, ulcerações a malignidade, espessamento da mucosa, fissuras, pigmentação, nodularidade, eritema e ulceração. Antigamente essas manifestações eram chamadas estomatite nicotínica, atualmente são queratose palatina associada ao tabagismo reverso (Bharath et al., 2015). Alterações palatinas pré-cancerosas e carcinoma do palato estão associados a fumadores reversos, de todas as manifestações clínicas no palato, podemos observar que as ulcerações e lesões leucoplásicas são, as de maior probabilidade de desenvolver carcinoma do palato (Bharath et al., 2015).

Histologicamente, a estomatite de nicotínica é caracterizada por hiperplasia epitelial e hiperqueratose. As glândulas salivares menores na área mostram alterações inflamatórias, e os ductos excretores podem mostrar metaplasia escamosa (Regezi et al., 2017).

10. História

Ao longo dos anos, as lesões pré-malignas e depois as lesões potencialmente malignas foram evoluindo. Há alguns autores, que foram atualizando estas lesões, algumas deixaram de ser catalogadas como lesões potencialmente malignas, por falta de evidências científicas e outras ainda continuam. Warnakulasuriya et al., 2020 não incluiu patologias como a Candidíase Hiperplásica Crónica, Síndrome de Plummer-Vinson ou Epidermólise Bolhosa, mas há outros autores que ainda continuam a realizar essa designação.

10.1- Candidíase Hiperplásica Crónica

A candidíase é uma infeção causada por *Cândida Albicans*, um tipo de fungo, existente habitualmente na cavidade oral, trato gastro- intestinal, pénis, vagina e outras partes moles. O seu aparecimento é mais comum em doentes imunocomprometidos, podendo transformar-se em agentes patogénicos quando surgem circunstâncias favoráveis, como o tratamento com antibióticos de largo espectro (R & Rafiq 2022), afetando os locais onde existe e se desenvolve, sendo a mais comum a cavidade oral, chamando-se Candidíase Oral (Williams et al., 2021).

Existem várias formas primárias de candidíase oral como candidíase pseudomembranosa aguda/crónica, candidíase eritematosa aguda, candidíase eritematosa crónica e candidíase hiperplásica crónica (CHC) (Lewis & Williams 2017).



Figura 12- Candidíase na mucosa jugal esquerda e língua. Imagem original obtida por (Ambel-Barranco, J & Ventura, I).

A candidíase hiperplásica crónica ou candidíase (CHC) é uma variante da candidíase oral que geralmente, se apresenta como umas manchas brancas intra-orais nas comissuras da mucosa oral gerada por uma infeção fúngica persistente, comumente designada por *Cândida Albicans* (Sitheeque & Samaranayake 2003).

A candidíase oral tem duas apresentações: branca ou eritematosa. A candidíase oral branca é caracterizada por lesões brancas, que incluem candidíase pseudomembranosa e candidíase hiperplásica. A Candidíase Oral Eritematosa é caracterizada por lesões vermelhas, incluindo candidíase atrófica aguda, queilite angular, glossite romboide mediana, candidíase atrófica crónica e eritema gengival linear (Millsop & Fazel 2016). Sobre as apresentações clínicas de candidíase hiperplásica crónica esta apresenta-se como uma forma homogênea caracterizada por uma placa branca isolada, espessa e aderente, e uma forma nodular/pontilhada surgindo com múltiplos nódulos brancos num fundo eritematoso. Geralmente a localização de candidíase hiperplásica crónica, costuma ser na

mucosa oral pós-comissural, pacientes portadores de próteses dentárias e na superfície superior da língua (Lorenzo et al., 2022).

Clinicamente, são lesões não destacáveis, que costumam ser assintomáticas e diminuem as manifestações após terapia, antifúngica adequada e correção da causa de base. É muito importante tratar as lesões localizadas, porque se não forem tratadas, uma pequena porção pode desenvolver displasia e depois progredir para carcinoma (Shah et al., 2017).

A candidíase hiperplásica crônica, é pré-maligna e está associada a desenvolver carcinomas epidermóides, o risco é 4 vezes superior, do que, em outras leucoplasias, por tanto, a biopsia é obrigatória (Manfredi et al., 2013; R & Rafiq 2022).

Tabela 5- Características da Candidíase Hiperplásica Crônica (adaptado a partir de Shah et al., 2017).

Características da Candidíase Hiperplásica Crônica
Pré-maligna
Assintomáticas
Diminuem as manifestações após terapia antifúngica adequada
As lesões podem desenvolver displasia e depois progredir para carcinoma
Lesões não destacáveis

Existem vários fatores que influenciam o aparecimento de CHC, o tabaco e o álcool. Alguns autores sugerem que para prevenir a candidíase, os pacientes devem não fumar ou mascar tabaco, melhorar higiene oral e não usar as próteses removíveis pela noite (Manfredi et al., 2013). Também temos outros fatores sistêmicos que influenciam neste processo para o desenvolvimento desse tipo de candidíase, como deficiências no sistema imunológico, anemia e avitaminose, tendo maior prevalência em homens de meia-idade (Lewis & Williams 2017).

O diagnóstico diferencial é desafiador, pois as suas manifestações clínicas em pacientes assemelham-se à apresentação de doenças mais comuns (Zhang et al., 2021) como o líquen plano oral e a eritroleucoplasia (Zhang et al., 2021; Williams et al., 2021).

O diagnóstico de candidíase oral costuma ser feito com uma história médica completa e exame físico (Millsop & Fazel 2016). Temos várias modalidades de tratamento para a candidíase hiperplásica crónica, mas primeiramente temos de eliminar os fatores predisponentes, principalmente o tabaco, depois temos a administração oportuna de agentes antifúngicos ou aplicação tópica de betacarotenos, retinóides ou bleomicina. Nos casos de não ter resposta ao tratamento médico, deve recorrer-se à cirurgia com faca fria, terapia a laser ou criocirurgia (Sitheeque & Samaranayake 2003; Shah et al., 2017).

10.2 Síndrome de Plummer-Vinson

A síndrome de Plummer-Vinson ou Paterson-Kelly apresenta-se como uma tríade clássica de disfagia, anemia por deficiência de ferro e membranas esofágicas, sendo este tipo de síndrome extremamente raro. A maioria dos pacientes são mulheres brancas de meia-idade, entre os 40 e os 70 anos de vida, mas a síndrome também foi descrita em crianças e adolescentes (Novacek, 2006).

Os doentes referem-se à sensação de queimadura na língua e na mucosa jugal, apresentando uma língua vermelha e lisa o que significa uma atrofia das papilas. Está associado frequentemente à queilite angular, glossite, dificuldade ou dor na deglutição (Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

Um dos aspetos clínicos mais importantes da síndrome de Plummer-Vinson é a associação com o cancro do trato digestivo superior. A etiopatogenia é desconhecida e o fator etiológico mais importante possivelmente, é a deficiência de ferro, também há outros possíveis fatores que incluem desnutrição, predisposição genética ou processos auto-imunes (Novacek, 2006).

A síndrome de Plummer-Vinson, tem difícil diagnóstico, é extremamente rara e os sintomas de anemia podem dominar o quadro clínico. Contudo quando detetado

precocemente tem um bom prognóstico (Patel et al., 2021). Existem, vários autores que acham que esta síndrome tem um risco aumentado de desenvolver carcinoma espinocelular na faringe e no esôfago (Novacek, 2006; Patel et al., 2021; Rafael Martín-Granizo López & Al, 2004).

10.3 Epidermólise Bolhosa Distrófica

A epidermólise bolhosa distrófica (EBD) é uma doença genética da pele que geralmente se apresenta ao nascimento, pode ter envolvimento oral levando à formação de bolhas na boca, fusão da língua com o soalho da boca e diminuição progressiva do tamanho da cavidade oral (Pfendner & Lucky, 2018).

Em 2007 a epidermólise bolhosa foi incluída como uma ordem potencialmente maligna, vários autores analisaram provas disponíveis sobre a epidermólise bolhosa, mas não encontraram provas suficientes para o seu potencial maligno, portanto, atualmente não são recomendadas para inclusão no grupo de perturbações dos DPMOs (Warnakulasuriya et al., 2020).

CONCLUSÃO

A maioria de autores concordam com que o diagnóstico correto das lesões potencialmente malignas e o cancro oral, tem total dependência da história clínica, exame clínico do paciente, da biópsia e principalmente do resultado histológico. As biópsias realizadas nas lesões potencialmente malignas vão revelar se existe ou não presença de displasia, e como tal irá determinar que tipo de abordagem ou terapêutica a ser usada.

As doenças potencialmente malignas carecem de maior discussão e treinamento para sua identificação, sendo atualmente um desafio para os médicos dentistas. O diagnóstico precoce de patologias orais, podem impedir a sua evolução para carcinomas, prolongando-se o tempo e a qualidade de vida dos pacientes, podendo mesmo evitar a sua morte.

Os maus hábitos como o tabaco, álcool, drogas, excessiva exposição dos raios ultravioletas, má higiene e comportamento de risco sexuais, têm grande influência no aparecimento e desenvolvimento, destas doenças no corpo humano. Doenças como leucoplasias, queilite actínica e eritroplasia, tem um potencial maligno muito alto.

Verificámos que estas doenças potencialmente malignas, não têm grande incidência em crianças, adultos jovens e de meia-idade, atingindo sobretudo doentes mais idosos. No entanto as mais frequentes nas crianças e adolescentes são: Disqueratose Congénita, Herpes Vírus, Candidíase Oral e Papiloma Vírus Humano (HPV).

Os médicos dentistas têm um papel fundamental em reconhecer a tempo estas doenças, intercetando o desenvolvimento e agravamento das mesmas, contribuindo para a qualidade de vida dos seres humanos.

BIBLIOGRAFIA

- Abadie, W. M., Partington, E. J., Fowler, C. B., & Schmalbach, C. E. (2015). Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 153(4), 504–511. <https://doi.org/10.1177/0194599815586779>
- Al-Hashimi, I., Schifter, M., Lockhart, P. B., Wray, D., Brennan, M., Migliorati, C. A., Axéll, T., Bruce, A. J., Carpenter, W., Eisenberg, E., Epstein, J. B., Holmstrup, P., Jontell, M., Lozada-Nur, F., Nair, R., Silverman, B., Thongprasom, K., Thornhill, M., Warnakulasuriya, S., & Waal, I. van der. (2007). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 103, S25.e1–S25.e12. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.001>
- Alramadhan, S. A., Bhattacharyya, I., Cohen, D. M., & Islam, M. N. (2021). Oral Hairy Leukoplakia in Immunocompetent Patients Revisited with Literature Review. *Head and Neck Pathology*. <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01287-8>
- Alrashdan, M. S., Cirillo, N., & McCullough, M. (2016). Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research*, 308(8), 539–551. <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1667-2>
- Bagán, V., & Francisco Vera Sempere. (1989). *Patología de la mucosa oral*.
- Baran, I., Nalcaci, R., & Kocak, M. (2010). *Dyskeratosis congenita: clinical report and review of the literature*. *International journal of dental hygiene*, 8(1), 68–74. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2009.00364.x>. (n.d.).
- Barrado Solís, N., Molés Poveda, P., Lloret Ruiz, C., Pont Sanjuan, V., Velasco Pastor, M., Quecedo Estébanez, E., & Miquel Miquel, J. (2014). Ingenol mebutate gel treatment for actinic cheilitis: report of four cases. *Dermatologic Therapy*, 28(2), 79–82. <https://doi.org/10.1111/dth.12188>

- Bharath, T. S., Kumar, N. G. R., Nagaraja, A., Saraswathi, T., Babu, G. S., & Raju, P. R. (2015). Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 19(2), 182–187. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.164530>
- Boñar-Alvarez, P., Pérez Sayáns, M., Garcia-Garcia, A., Chamorro-Petronacci, C., Gándara-Vila, P., Luces-González, R., Otero Rey, E., Blanco-Carrión, A., & Suárez-Peñaranda, J. (2019). Correlation between clinical and pathological features of oral lichen planus. *Medicine*, 98(8), e14614. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014614>
- Braz-Silva, P. H., de Rezende, N. P. M., Ortega, K. L., de Macedo Santos, R. T., & de Magalhães, M. H. C. G. (2008). Detection of the Epstein-Barr virus (EBV) by in situ hybridization as definitive diagnosis of hairy leukoplakia. *Head and Neck Pathology*, 2(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s12105-007-0039-9>
- Capella, D. L., Gonçalves, J. M., Abrantes, A. A. A., Grando, L. J., & Daniel, F. I. (2017). Leucoplasia verrucosa proliferativa: diagnóstico, conduta e avanços atuais☆. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83, 585–593. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.12.005>
- Carrard, V., & van der Waal, I. (2017). A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.22292>
- Carrard, VC., Brouns, EREA., & van der Waal, I. (2013). Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e411–e413. <https://doi.org/10.4317/medoral.18912>
- Cerero-Lapiedra, R., Baladé-Martínez, D., Moreno-López, L.-A., Esparza-Gómez, G., & Bagán, J. V. (2010). Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 15(6), e839-845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173704/>

- Chanprapaph, K., Pomsoong, C., Tankunakorn, J., Eden, C., Suchonwanit, P., & Rutnin, S. (2022). Comparative Analyses of Clinical Features, Histopathology, and CD123 Immunohistochemistry of Oral Lupus Erythematosus, Lichen Planus, and Other Lichenoid Lesions. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 238(3), 464–475. <https://doi.org/10.1159/000517971>
- Chaturvedi, A. K., Udaltsova, N., Engels, E. A., Katznel, J. A., Yanik, E. L., Katki, H. A., Lingen, M. W., & Silverberg, M. J. (2019). Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 112(10), 1047–1054. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz238>
- Chen, H.-M., Cheng, S.-J., & Chiang, C.-P. (2015). Topical photodynamic therapy is the first-line treatment of choice for oral erythroleukoplakia and oral verrucous hyperplasia. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(7), 567–568. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.03.013>
- Chiang, C.-P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y.-P., Wu, Y.-H., Lu, S.-Y., & Sun, A. (2018). Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(9), 756–765. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.021>
- Chole, R. H., Gondivkar, S. M., Gadgil, A. R., Balsaraf, S., Chaudhary, S., Dhore, S. V., Ghonmode, S., Balwani, S., Mankar, M., Tiwari, M., & Parikh, R. V. (2012). Review of drug treatment of oral submucous fibrosis. *Oral Oncology*, 48(5), 393–398. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.11.021>
- Datta, M., Sinha, R., Sen, S., Jha, H., & Deb, D. (2022). Proliferative verrucous leukoplakia: A case series. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(6), 3352. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_646_21
- Dilhari, A., Weerasekera, M. M., Siriwardhana, A., Maheshika, O., Gunasekara, C., Karunathilaka, S., Nagahawatte, A., & Fernando, N. (2016). Candidainfection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontologica Scandinavica*, 74(7), 565–569. <https://doi.org/10.1080/00016357.2016.1220018>

- Edgar, NR, Saleh, D., & Miller, RA (2017). Estomatite aftosa recorrente: uma revisão. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* , 10 (3), 26–36.
- García-Ríos, P., Pecci-Lloret, M. P., & Oñate-Sánchez, R. E. (2022). Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11910.
<https://doi.org/10.3390/ijerph191911910>
- Gitto, L., Stoppacher, R., Richardson, T. E., & Serinelli, S. (2020). Dyskeratosis congenita. *Autopsy and Case Reports*, 10(3). <https://doi.org/10.4322/acr.2020.203>
- Glushkova, N., Smailova, D., Namazbayeva, Z., Mukasheva, G., Zhamakurova, A., Kuanyshkalieva, A., Karibayeva, I. K., Kauysheva, A., Otyzbayeva, N., Kulzhanov, M., & Semenova, Y. (2023). Prevalence of Smoking Various Tobacco Types in the Kazakhstani Adult Population in 2021: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(2), 1509.
<https://doi.org/10.3390/ijerph20021509>
- González Moles, M. Á., & González Ruiz, L. (2018). Oral leukoplakia, a review of the essential aspects of its diagnosis and treatment. *ACTUALIDAD MEDICA*, 103(803), 49–51.
<https://doi.org/10.15568/am.2018.803.ao01>
- Gupta, S., Ghosh, S., & Gupta, S. (2017). Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Diseases*, 23(8), 1029–1042.
<https://doi.org/10.1111/odi.12634>
- Gupta, S., & Jawanda, M. K. (2021). Oral submucous fibrosis: An overview of a challenging entity. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 87, 768–777.
https://doi.org/10.25259/ijdv1_371_20
- Hannon, C. W., McCourt, C., Lima, H. C., Chen, S., & Bennett, C. (2021). Interventions for cutaneous disease in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007478.pub2>
- Harini, G., Krishnam Raju, K., Raju, D. V. S. Kiran., Chakravarthy, Kk., & Kavya, Sn. (2016). Psychosocial factors associated with reverse smoking: A qualitative research. *Journal*

- of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 6(6), 529.
<https://doi.org/10.4103/2231-0762.195521>
- Huang, C.-W., Hsieh, C.-H., Lin, M.-R., & Huang, Y.-C. (2020). Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. *BMC Infectious Diseases*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05509-2>
- Iparraguirre, M. F., Fajardo, X., Carneiro, E., Couto, P. H., Iparraguirre, M. F., Fajardo, X., Carneiro, E., & Couto, P. H. (2020). Desordenes orales potencialmente malignos-Lo que el odontólogo debe conocer. *Revista Estomatológica Herediana*, 30(3), 216–223.
<https://doi.org/10.20453/reh.v30i3.3826>
- Jain, M. (2016). Assesment of Correlation of Herpes Simplex Virus-1 with Oral Cancer and Precancer- A Comparative Study. *JOURNAL of CLINICAL and DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/18593.8229>
- Kakoei, S., Torabi, M., Rad, M., Karbasi, N., & Mafi, S. (2022). Retrospective Study of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: Clinical Profile and Malignant Transformation. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 23(4), 452–458.
<https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2021.91356.1572>
- Kaugars, G. E., Pillion, T., Svirsky, J. A., Page, D. G., Burns, J. C., & Abbey, L. M. (1999). Actinic cheilitis: A review of 152 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(2), 181–186. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70115-0](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70115-0)
- Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Chandran, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2016). Epstein-Barr Virus and Its Association with Oral Hairy Leukoplakia: A Short Review. *International Journal of Dentistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4941783>
- Koruyucu, M., Barlak, P., & Seymen, F. (2014). Oral and dental findings of dyskeratosis congenita. *Case reports in dentistry*, 2014, 454128.
<https://doi.org/10.1155/2014/454128>. (n.d.).
- Koruyucu, M., Barlak, P., & Seymen, F. (2014). Oral and dental findings of dyskeratosis congenita. *Case Reports in Dentistry*, 2014, 454128.

<https://doi.org/10.1155/2014/454128>

Kranti, K., Seshan, H., & Juliet, J. (2012). Discoid lupus erythematosus involving gingiva. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(1), 126–128.

<https://doi.org/10.4103/0972-124X.94621>

Kumari, P., Kumari, P., Debta, P., & Dixit, A. (2022). Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.825266>

Lewis, M. A. O., & Williams, D. W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal*, 223(9), 675–681. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>

Lima, AM., Meira, IA., Soares, MS., Bonan, PR., Mélo, CB., & Piagge, CS. (2021). Delay in diagnosis of oral cancer: a systematic review. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugia Bucal*, e815–e824. <https://doi.org/10.4317/medoral.24808>

Lodi, G., Franchini, R., Warnakulasuriya, S., Varoni, E. M., Sardella, A., Kerr, A. R., Carrassi, A., MacDonald, L. C., & Worthington, H. V. (2016). Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001829.pub4>

Lorenzo-Pouso, A. I., Pérez-Jardón, A., Caponio, V. C. A., Spirito, F., Chamorro-Petronacci, C. M., Álvarez-Calderón-Iglesias, Ó., Gándara-Vila, P., Lo Muzio, L., & Pérez-Sayáns, M. (2022). Oral Chronic Hyperplastic Candidiasis and Its Potential Risk of Malignant Transformation: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis. *Journal of Fungi*, 8(10), 1093. <https://doi.org/10.3390/jof8101093>

Lorenzo-Pouso, A. I., Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I., Pérez-Sayáns, M., Pérez-Jardón, A., Chamorro-Petronacci, C. M., Blanco-Carrión, A., & Aguirre-Urizar, J. M. (2022). Critical update, systematic review, and meta-analysis of oral erythroplakia as an oral potentially malignant disorder. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jop.13304>

Manfredi, M., Polonelli, L., Aguirre-Urizar, J., Carrozzo, M., & McCullough, M. (2012). Urban legends series: oral candidosis. *Oral Diseases*, 19(3), 245–261.

- <https://doi.org/10.1111/odi.12013>
- Mcparland, H. (2016). Oral Lichenoid and Lichen Planuslike Lesions. *Primary Dental Journal*, 5(1), 34–39. <https://doi.org/10.1177/205016841600500103>
- Millsop, J. W., & Fazel, N. (2016). Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), 487–494. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.022>
- Montero, P. H., & Patel, S. G. (2015). Cancer of the Oral Cavity. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 24(3), 491–508. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>
- Mortazavi, H., Baharvand, M., & Mehdipour, M. (2014). Oral Potentially Malignant Disorders: An Overview of More than 20 Entities. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 8(1), 6–14. <https://doi.org/10.5681/joddd.2014.002>
- Muse, M. E., & Crane, J. S. (2020). *Actinic Cheilitis*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551553/>
- Nigam, N. K., Aravinda, K., Dhillon, M., Gupta, S., Reddy, S., & Srinivas Raju, M. (2014). Prevalence of oral submucous fibrosis among habitual gutkha and areca nut chewers in Moradabad district. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 4(1), 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2013.10.005>
- Nosratzahi, T. (2018). Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 19(5), 1161–1167. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.5.1161>
- Novacek, G. (2006). Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-36>
- Oke, V., & Wahren-Herlenius, M. (2013). Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Journal of Internal Medicine*, 273(6), 544–554. <https://doi.org/10.1111/joim.12057>
- Onda, T., Hayashi, K., Katakura, A., & Takano, M. (2023). Oral leukoplakia and oral cancer. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 90(2), 79–80. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22044>

- Oral Erythroplakia and Speckled Leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. (2009). *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 75(2), 295–299.
[https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)30793-X](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)30793-X)
- Palmerín-Donoso, A., Cantero-Macedo, A. M., & Tejero-Mas, M. (2020). Leucoplasia oral. *Atencion Primaria*, 52(1), 59–60. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.02.008>
- Patel, K., Kassir, M., Patel, M., & Eichorn, W. (2021). Plummer-Vinson Syndrome in an African-American Woman. *Case Reports in Gastroenterology*, 557–561.
<https://doi.org/10.1159/000516937>
- Pfendner, E. G., & Lucky, A. W. (2018, September 13). *Dystrophic Epidermolysis Bullosa*. Nih.gov; University of Washington, Seattle.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1304/>
- Pindborg, J. J. (1989). Oral submucous fibrosis: a review. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 18(5), 603–607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2694917/>
- Pindborg, J. J., Mehta, F. S., Gupta, P. C., Daftary, D. K., & Smith, C. J. (1971). Reverse Smoking in Andhra Pradesh, India: A Study of Palatal Lesions among 10,169 Villagers. *British Journal of Cancer*, 25(1), 10–20. <https://doi.org/10.1038/bjc.1971.2>
- Porter, S., Gueiros, L. A., Leão, J. C., & Fedele, S. (2018). Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 603–611.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.008>
- Proaño-Haro, A., Bagan, L., & Bagan, J. V. (2021). Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 50(8), 820–828. <https://doi.org/10.1111/jop.13178>
- R, A. N., & Rafiq, N. B. (2021). *Candidiasis*. PubMed; StatPearls Publishing.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809459/>
- Rafael Martín-Granizo López, & Al, E. (2004). *Manual de cirugía oral y maxilofacial*. Sociedad Española De Cirugía Oral Y Maxilofacial.

- Ranginwala, A., Chalisehar, M., Panja, P., Buddhdev, K., & Kale, H. (2012). Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16(3), 368. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.102487>
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., Jordan, R. C. K., & Elsevier (Amsterdam. (2017). *Oral pathology : clinical pathologic correlations*. Elsevier, Cop.
- Resnick, L., Herbst, J. S., & Raab-Traub, N. (1990). Oral hairy leukoplakia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 22(6), 1278–1282. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(90\)70174-g](https://doi.org/10.1016/0190-9622(90)70174-g)
- Rethman, M. P., Carpenter, W., Cohen, E. E. W., Epstein, J., Evans, C. A., Flaitz, C. M., Graham, F. J., Hujoel, P. P., Kalmar, J. R., Koch, W. M., Lambert, P. M., Lingen, M. W., Oettmeier, B. W., Patton, L. L., Perkins, D., Reid, B. C., Sciubba, J. J., Tomar, S. L., Wyatt, A. D., & Aravamudhan, K. (2010). Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 141(5), 509–520. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0223>
- Ribeiro, I. P., Marques, F., Barroso, L., Rodrigues, J., Caramelo, F., Melo, J. B., & Carreira, I. M. (2017). Genomic profile of oral squamous cell carcinomas with an adjacent leukoplakia or with an erythroleukoplakia that evolved after the treatment of primary tumor: A report of two cases. *Molecular Medicine Reports*, 16(5), 6780–6786. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7428>
- Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(9), 11884–11894. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637760/>
- Rodríguez-Blanco, I., Flórez, Paredes-Suárez, C., Rodríguez-Lojo, R., González-Vilas, D., Ramírez-Santos, A., Paradela, S., Conde, I., & Pereiro-Ferreirós, M. (2018). Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. *Acta Dermato Venereologica*, 98(10), 970–974. <https://doi.org/10.2340/00015555-3014>

- Rodríguez-Blanco, I., Flórez, Paredes-Suárez, C., Rodríguez-Lojo, R., González-Vilas, D., Ramírez-Santos, A., Paradela, S., Conde, I., & Pereiro-Ferreirós, M. (2019). Actinic Cheilitis: Analysis of Clinical Subtypes, Risk Factors and Associated Signs of Actinic Damage. *Acta Dermato Venereologica*, 99(10), 931–932.
<https://doi.org/10.2340/00015555-3237>
- Rodríguez-Molinero, J., Migueláñez-Medrán, B. del C., Puente-Gutiérrez, C., Delgado-Somolinos, E., Martín Carreras-Presas, C., Fernández-Farhall, J., & López-Sánchez, A. F. (2021). Association between Oral Cancer and Diet: An Update. *Nutrients*, 13(4), 1299. <https://doi.org/10.3390/nu13041299>
- Scott, S. E., Rizvi, K., Grunfeld, E. A., & McGurk, M. (2010). Pilot study to estimate the accuracy of mouth self-examination in an at-risk group. *Head & Neck*, 32(10), 1393–1401.
<https://doi.org/10.1002/hed.21341>
- Scully, C., & Carrozzo, M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.07.199>
- Shafer, W. G., & Waldron, C. A. (1975). Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer*, 36(3), 1021–1028. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197509\)36:3%3C1021::aid-cnrcr2820360327%3E3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197509)36:3%3C1021::aid-cnrcr2820360327%3E3.0.co;2-w)
- Shah, N., Ray, J., Kundu, S., & Sardana, D. (2017). Surgical management of chronic hyperplastic candidiasis refractory to systemic antifungal treatment. *Journal of Laboratory Physicians*, 9(2), 136. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199622>
- Shih, Y.-H., Wang, T.-H., Shieh, T.-M., & Tseng, Y.-H. (2019). Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12), 2940. <https://doi.org/10.3390/ijms20122940>
- Shilpashree, S., & Narayan, T. (2016). Meta-analysis on clinicopathologic risk factors of leukoplakias undergoing malignant transformation. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 20(3), 354. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.190900>

- Shrestha, G., & Maharjan, L. (2020). Mouth Self-Examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer. *Journal of Nepal Medical Association*, 58(225).
<https://doi.org/10.31729/jnma.4910>
- Sitheequ, M. A. M., & Samaranayake, L. P. (2003). Chronic Hyperplastic Candidosis/Candidiasis (Candidal Leukoplakia). *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(4), 253–267. <https://doi.org/10.1177/154411130301400403>
- Syrjänen, S. (2018). Oral manifestations of human papillomavirus infections. *European Journal of Oral Sciences*, 126(S1), 49–66. <https://doi.org/10.1111/eos.12538>
- Thompson, L. D. R., Fitzpatrick, S. G., Müller, S., Eisenberg, E., Upadhyaya, J. D., Lingen, M. W., Vigneswaran, N., Woo, S.-B., Bhattacharyya, I., Bilodeau, E. A., Carlos, R., Islam, M. N., Leon, M. E., Lewis, J. S., Magliocca, K. R., Mani, H., Mehrad, M., Purgina, B., Richardson, M., & Wenig, B. M. (2021). Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. *Head and Neck Pathology*, 15(2), 572–587. <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01262-9>
- Thongprasom, K., & Dhanuthai, K. (2008). Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *Journal of Oral Science*, 50(4), 377–385. <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.377>
- Tomaz, A., Jacomacci, W. P., Quinto, J. H. S., Veltrini, V. C., Iwaki, L. C. V., & Tolentino, E. de S. (2015). Potencial de Transformación Maligna del Liquen Plano Oral: Estudio Retrospectivo. *International Journal of Odontostomatology*, 9(3), 511–517.
<https://doi.org/10.4067/s0718-381x2015000300025>
- Touzot, F., Le Guen, T., de Villartay, J.-P., & Revy, P. (2012). Nouvelles formes de dyskératoses congénitales. *Médecine/Sciences*, 28(6-7), 618–624.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2012286015>
- Tumban, E. (2019). A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses*, 11(10), 922. <https://doi.org/10.3390/v11100922>
- Van der Waal, I. (2015). Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, e685–e692.
<https://doi.org/10.4317/medoral.21007>

- Villa, A., Villa, C., & Abati, S. (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal*, 56(3), 253–256.
<https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x>
- Wang, R., & Wang, Y. (2021). Fourier Transform Infrared Spectroscopy in Oral Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1206.
<https://doi.org/10.3390/ijms22031206>
- Wang, R., Zhang, X., & Wang, S. (2022). Differential genotypes of TNF- α and IL-10 for immunological diagnosis in discoid lupus erythematosus and oral lichen planus: A narrative review. *Frontiers in Immunology*, 13, 967281.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967281>
- Warnakulasuriya, S. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 582–590. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011>
- Warnakulasuriya, S. (2020). Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncology*, 102, 104550.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550>
- Warnakulasuriya, S., & Kerr, A. R. (2021). Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Journal of Dental Research*, 002203452110147.
<https://doi.org/10.1177/00220345211014795>
- Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., Lodi, G., Mello, F. W., Monteiro, L., Ogden, G. R., Sloan, P., & Johnson, N. W. (2020). Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
- Warnakulasuriya, S., & Muthukrishnan, A. (2018). Oral health consequences of smokeless tobacco use. *Indian Journal of Medical Research*, 148(1), 35.
https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1793_17

- Williams, A., Rogers, H., Williams, D., Wei, X.-Q., Farnell, D., Wozniak, S., & Jones, A. (2021). Higher Number of EB13 Cells in Mucosal Chronic Hyperplastic Candidiasis May Serve to Regulate IL-17-Producing Cells. *Journal of Fungi*, 7(7), 533.
<https://doi.org/10.3390/jof7070533>
- Woo, S.-B. (2019). Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head and Neck Pathology*, 13(3), 423–439. <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01020-6>
- Zhang, W., Wu, S., Wang, X., Gao, Y., & Yan, Z. (2021). Malignant Transformation and Treatment Recommendations of Chronic Hyperplastic Candidiasis—A Six-year Retrospective Cohort Study. *Mycoses*, 64(11), 1422–1428.
<https://doi.org/10.1111/myc.13371>

